

Aus dem Institut für Neuropathologie der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. J. Cervos-Navarro

INJEKTION VON METHYLGLUKAMIN-DIATRIZOAT (ANGIOGRAFIN®)
IN DAS GROSSHIRN DER RATTE.

Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung
zur Frage der Neurotoxizität wasserlöslicher Röntgen-
kontrastmittel.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Siegfried Renz
geb. in Würzburg

1976

Aus dem Institut für Neuropathologie der Freien Universität
Berlin im Klinikum Steglitz

Direktor: Professor Dr. J. Cervos-Navarro

INJEKTION VON METHYLGLUKAMIN-DIATRIZOAT (ANGIOGRAFIN®)
IN DAS GROSSHIRN DER RATTE.

Eine licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung
zur Frage der Neurotoxizität wasserlöslicher Röntgen-
kontrastmittel.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Siegfried Renz
geb. in Würzburg

Referent: Professor Dr. H.Schneider

Korreferent: Professor Dr. H.Oeser



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 17.8.1976

Inhaltsverzeichnis

=====

Einleitung:

	Seite
I. Kurze Geschichte der Röntgenkontrastmittel	1 - 3
II. Kontrastmittel der Pyridonreihe. (Tierexperimente, klinische Anwendung)	4 - 6
III. Kontrastmittel der Benzoeskurereihe (Tierexperimente, klinische Anwendung)	
1. Salze mit anorganischen Kation	7 - 12
2. Salze mit organischer Kation	13 - 16
3. Kontrastmittelanwendung außerhalb des ZNS	19 - 22
4. Kontrastmittelanwendung im Liquorraum	23 - 25
IV. Fragestellung: Gibt es ein Kontrastmittel- spezifisches Läsionsmuster?	26 - 27

Versuchsanordnung und Methoden:

I. Kontrastmittel	28 - 31
II. Tierart, Operationstechnik,	
III. Kontroll- und Versuchstiere, Überlebenszeiten.	
IV. Organfixierung und Präparation für die Elek- tronenmikroskopie. Fotodokumentation.	

Befunde:

I. Funktionelles Verhalten	32
II. Morphologie und zeitlicher Ablauf des Stichtraumas bei Kontrolltieren.	32 - 38
III. Morphologie und zeitlicher Ablauf des Stichtraumas nach Kontrastmittelinjektion.	38 - 42
IV. Gegenüberstellung von Kontroll- und Kontrastmitteltieren:	43
1. Frühe Traumphasen (1-24 Stunden)	43 - 45
2. Späte Traumphasen (2-8 Tage)	45 - 48
3. Quantitative Differenzen der Trauma- bezirke	49 - 50

Diskussion:

I. ZNS und Trauma	52
Vorbemerkung	
1. Stichtrauma.	53 - 60
2. Injektion von pharmakologisch wirksamen Substanzen.	61 - 62
3. Stichtrauma nach Applikation von Cortison- und Piromen	62
4. Penicillin und Ouabain	62 - 63
II. Fehlermöglichkeiten.	64 - 65
III. Befundanalyse (Qualitative Differenzen nach Kontrastmittel-Gabe)	66 - 70

Zusammenfassung:

71

Literaturverzeichnis:

72 - 76

Bildteil:

Einleitung:

I. Historischer Überblick der zur Angiografie verwendeten chemischen Verbindungen.

1927 führte MONIZ die erste cerebrale Angiografie durch. Als Mittel zur Erzeugung des Röntgenkontrastes dienten 10-25%ige wässrige Lösungen von Natriumjodid und Natriumbromid. Die Hypertonizität sowie das freie Halogen verursachten starke Nebenwirkungen. In einer Zusammenstellung von 350 Carotisangiografien kam es zu epileptischen Anfällen, transitorischen Hemiplegien und 2 Todesfällen (37).

1929 wurden die einfachen Halogensalze durch die kolloidale Lösung von Thoriumdioxid (Thorotrast®) ersetzt. Dieses, bei und unmittelbar nach der Gefäßdarstellung pharmakologisch indifferente Kontrastmittel, verursachte wegen seiner fehlenden Nierengängigkeit und der Radioaktivität, Spät malignome des reticulo-endothelialen Systems.

Einen wesentlichen Fortschritt brachte in den Jahren 1928 bis 1937 der Einbau des kontrastgebenden Jodatoms in organische Verbindungen. Sowohl aliphatische Strukturen, wie methansulfosaures Natrium (Abrodil®) und Stearinsäure-äthylester (Hepatoselctan®) als auch Ringkörper, wie Phenolphthalein, Hippursäure und Pyridon wurden verwendet. Die Inaktivierung des Jodatoms, die Wasserlöslichkeit und die Ausscheidung dieser Mittel durch Leber und Niere, waren wichtige Voraussetzungen für einen Einsatz auf breiter Basis.

Das erste bekannt gewordene Kontrastmittel der Pyridongruppe, das 5-jod-2-pyridon-N-essigsäure Natrium (Uroselectan®) wurde überwiegend zur intravenösen Pyelografie verwendet. Das 3,5-dijod-4 pyridon-N-essigsäure Diäthanolamin fand seit 1932 in weitem Umfang als Mittel zur cerebralen Angiografie Verwendung.

Die Zweifachjodierung und der Ersatz des membranirritierenden Natrium, durch ein organisches Kation, stellten einen chemotechnischen Fortschritt dar. In den USA und Westeuropa gelangte die Verbindung unter verschiedenen Handelsnamen zum Einsatz: Perabrodil[®], Diodon[®], Diodrast[®], Nycotrast[®] und Umbradil[®].

Von 1948 an, wurden die Pyridonpräparate durch die Gruppe der m-Aminobenzoesäure-Derivate abgelöst. Der vorhandene Benzolring ermöglichte den Einbau eines weiteren Jodatoms und die teilweise (Azefrizoat) und vollständige (Diatrizoat) Ringsubstitution durch symmetrische und asymmetrische Seitenketten (Iothalamat, Metrizoat, Ioxithalamat). Dadurch ließ sich eine Variabilität der Lipoid-, der Wasserlöslichkeit und des Viskositätsgrades erreichen.

Die Kombination mit verschiedenen anorganischen (Na, Ca, Mg) und organischen Kationen (Methylglukamin, Mono- und Diäthanolamin) führte zu einer Vielzahl von Verbindungen und Handelsnamen: Urokon[®], Hypaque[®], Urografin[®], Renografin[®], Angiografin[®], Conray[®], Isopaque[®], Uromiro[®], Vasombrix[®]) (siehe Tab. 1)

Zur Erreichung eines befriedigenden Röntgenkontrastes im Gefäßsystem, müssen diese Mittel als 45-80%ige, wässrige Lösungen mit entsprechend hoher Tonizität und Viscosität (1500 - 1750 mosm/kg; 4,6 - 15,2 centipoise bei 25° C) in das Gefäßbett injiziert werden.

Eine Senkung der Hypertonizität bei gleichem Jodgehalt, erbrachte 1964 die Einführung dimerer Moleküle (Dimer des Iothalamats, Dimer X[®]).

Als neueste Entwicklung gilt die Verwendung von nicht ionisierten, wasserlöslichen Verbindungen (Metrizamid, Amipaque[®]) mit erheblicher Senkung der Osmolalität auf ca. 450 mosm/kg.

Methansulfonsaures
Natrium, Methiodal

Kontrast U[®],
Abrodil[®]

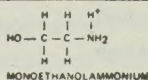


5-Jod-2-pyridon-N-
essigsäures Natrium

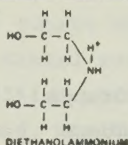
Uroselectan[®]



Monoäthanolamin

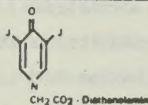


Diäthanolamin



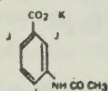
3,5-dijod-4-pyridon-
N-essigsäures Diätha-
nolamin, Diodone

Diodrast[®],
Perabrodil[®]



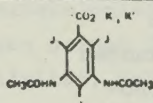
3-Acetyl-amino-2-4-6-
trijod-benzoat (Acetri-
zoat)

Urokon[®], K = Na⁺

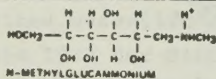


3,5-diacetyl-amino-2,4,6-
trijod-benzoat (Diatrizo-
at)

Hypaque[®], K = Na⁺
Angiografin[®],
K' = Methylglukamin
Renografin[®],
Gemisch aus K + K'

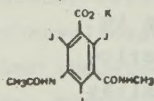


N-methylglukamin



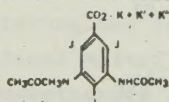
3-N-methyl-isophthal-
amid-5-acetyl-amino-
2,4,6-trijod-benzoat
(Jothalamat)

Conray[®],
K = Methylglukamin



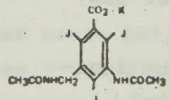
3-acetyl-amino-5-acetyl-
N-methyl-amido-2,4,6-tri-
jod-benzoat (Metrizoat)

Isopaque[®],
K = Na⁺
K' = Ca⁺⁺
K'' = Mg⁺⁺



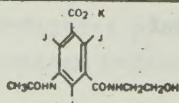
3-acetylaminomethyl-5-
acetyl-amino-2,4,6-tri-
jod-benzoat (Jodamid)

Uromiro[®],
K = Methylglukamin



3-N-hydroxyäthylcarba-
myl-5-acetyl-amino-2,4,6-
trijod-benzoat (Ioxithala-
mat)

Vasombril[®],
K = Monoäthanolamin
K' = Methylglukamin



2-(3-acetamido-5-N-methyl-
acetamido-2,4,6-trijodbenz-
amido)-2-deoxy-D-glucose
(Metrizamide)

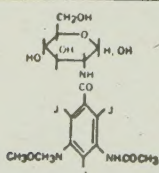


Tabelle 1:

Struktur, chem. Bezeichnung und Freiname sowie
Handelsname von Bestandteilen gebräuchlicher,
wasserlöslicher Röntgen-Kontrastmittel.
K = jeweiliges Kation

II. Kontrastmittel der Pyridon-Gruppe in tierexperimentieller und klinischer Überprüfung.

Die Kontrastmittelmenge bei der unkomplizierten, unilateralen Carotisangiographie beim Menschen, beträgt ± 8 ml oder 0,1 ml/kg Körpergewicht. Im Gegensatz dazu, erhielten die Versuchstiere (Kaninchen, Katzen, Hunde) weitaus höhere Dosen, oftmals die 10 - 20fache Menge.

In einer der ersten Arbeiten, untersuchte WEATHERALL die Wirkung von Diodone auf das isolierte Herz-Lungenpräparat, auf den Tonus der peripheren Arterien, sowie auf das ZNS nach Carotisinjektion. Neben einer Coronardilatation und positiv inotroper Wirkung, kam es an peripheren Arterien nach kurzer Vasoconstriktion (+20 mmHg), zu lange anhaltenden Vasodilationen (-60 mmHg) mit entsprechendem Abfall des Systemblutdruckes. Carotisinjektionen von 0,4-2,0 ml/kg des 30%igen Mittels, erbrachten wenig Reaktionen. Bei Wiederholungsgaben, traten jedoch vitale Störungen, wie initialer Atemstillstand, Blutdruckabfall (20-80 mmHg), irreguläre Herzfrequenz und Atmung sowie Krampfanfälle und Tod im Status epilepticus, auf.

Ähnliche Beobachtungen machten KRISTIANSEN u. CAMMERMEYER () nach Carotisinjektion von Perabrodil® bei Kaninchen. Unter Verwendung von 50%iger Lösung und 0,25 - 2,0 ml/kg kam es zu transienten, homolateralen Pupillenreaktionen, zu Atemstillständen und Konvulsionen. Die lichtmikroskopische Untersuchung der Gehirne dieser Tiere (1 Stunde bis 48 Tage nach der Angiographie) ergab keine Läsionen, was bei reversiblen Funktionsstörungen auch nicht zu erwarten war.

Bei direkter Beobachtung plaler Gefäße durch eine Trepanationsöffnung und intravenöser Gabe von Vitalfarbstoffen, gelang BROMAN, OLSSON 1948 der Nachweis, daß Kontrastmittel ^(KM) in hoher Dosierung (2,5-15 ml/kg einer 50%igen und 1-4 ml/kg einer 70%igen Lösung), über die Carotis injiziert, eine bis zu 8 sec verzögerte Wiederdurchblutung der cerebralen Gefäße verursachen. Die Hirnsektion nach Perfusionsfixierung, zeigte diffusen Farbstoffaustritt in das Hirngewebe sowie nicht perfundierte Gefäßareale. Diese Befunde wurden mit einer chemotoxischen Endothel- oder Gefäßwandschädigung durch das KM erklärt. Genauere Aussagen über die vasculäre Reaktion, bei

und nach KM-Durchfluß, machte SCHMIDT 1954: nach Carotis-injektion von Perabrodil® (30-80%ig und 0,5-1 mg/kg) bei Kaninchen und Katzen, trat bei höherer Dosierung ein Hin- und Herpendeln oder eine Stase des Gefäßinhaltes, bei gleichzeitiger Dilatation auf. Begleiterscheinungen waren RR-Abfall, Atemstörungen und Konvulsionen. Als Ursache der Zirkulationsverlangsamung bzw. des Durchblutungsstops, galt die Summation von RR-Abfall und KM-induzierte Erhöhung der Blutviskosität: kurzdauernde Stase des Blutstroms führe zu einer Gewebshypoxie und zur sekundären Gefäßdilatation, prolongierte Stase, zu zusätzlicher Störung der Bluthirnschranke mit konsekutivem Ödem und perivaskulären Extravasaten oder Thrombosen.

Drei neurophysiologisch-neuropathologisch orientierte Untersuchungen von SMITH 1951 und FOLTZ 1952 seien noch erwähnt: nach Carotisinjektion von 35 - 70%igem Diodrast® (0,3-0,9 ml/kg) bei Rhesusaffen und Kaninchen, kam es parallel zur Dosiszunahme zu pathologischen EEG-Veränderungen (Amplitudenabnahme, Delta-Wellen, Krampfpotentiale und passagerem O-Linien-EEG) sowie zu Störungen der Bluthirnschranke und weiteren neuropathologischen Befunden:

- a) uniforme Dilatation der cerebralen Gefäße aller Kaliber mit Stasezeichen und perivaskulären Extravasaten,
- b) focales und diffuses Ödem der Glia mit neuronaler Schwellung. Unter CO₂-Beatmung - also bei erhöhtem und beschleunigtem Blutdurchfluß - zeigte sich eine signifikante Abnahme der pathologischen Veränderungen.

Bezüglich der KM-Anwendung in der klinischen Diagnostik, berichtete DUNSMORE 1951 über 147 Carotisangiographien mit 20-60 ml Diodrast® (0,3-0,9 ml/kg Körpergewicht). Die 14 beobachteten Komplikationen gliedern sich auf in 3 Todesfälle mit ausgedehnten frischen Erweichungen, 4 bleibende Hemiplegien oder Aphasien und 7 transitorische neurologische Reiz- und Ausfallerscheinungen. ROWBOTHAM 1953 verzeichnete bei 430 cerebralen Gefäßdarstellungen mit 35-42%igem Diodone 33 Komplikationen: 3 Todesfälle (hämorrhagische Infarzierung, Media-Thrombosen), 12 bleibende und 18 reversible Störungen. Zu ähn-

* (BLOOR et al)

lichen Ergebnissen kommt eine Übersicht von ABBOTT 1952: die neuropathologisch untersuchten Fälle zeigten generalisiertes Hirnödem, Infarkte und ein rupturiertes Aneurysma.

Über Komplikationen nach Aortographien (spinale Krämpfe, Querschnittssyndrome) existiert eine nicht unbeträchtliche Literatur. Übersichtsarbeiten von CRAWFORD 1957, EFSSEN 1966 und KILLEN 1966 seien erwähnt.

Zusammenfassend läßt sich über die KM der Pyridon-Gruppe folgendes sagen: abhängig von der injizierten Dosis und der Applikationszeit im cerebralen Kreislauf, kommt es beim Überschreiten eines 1. Schwellenwertes zu passageren neurologischen Reiz- und Ausfallserscheinungen (Vagusreiz, Atemdepression) und reversiblen Gewebsalterationen (leichte Störung der Bluthirnschranke). Beim Überschreiten einer 2. Schwelle überwiegen bleibende Ausfälle (Aphasie, Amaurose, Hemiplegie) sowie funktionelle und morphologische Alterationen, wie Mangel durchblutung, schwere Schrankenstörung, Hirnödem, Thrombosen und Nekrosen, in dem vom KM durchflossenen Versorgungsgebiet.

Für den pathophysiologischen Ablauf bieten sich 2 Thesen an:

- a) durch das injizierte KM wird die Blutviscosität erhöht. Zusammen mit dem gleichzeitig auftretenden RR-Abfall resultiert eine Durchblutungsverlangsamung, die zu sekundären Funktions- und Gewebsalterationen führt.
- b) Es wird eine Molekül-Toxizität der Kontrastmittel angenommen, die eine Gefäßreaktion und Schädigung verursacht (Tonusverlust der glatten Muskulatur, Endothelläsion. Zusammen mit der nachfolgenden Zirkulationsverlangsamung resultiert ein Zusammenbruch des Energiestoffwechsels (O_2 , Glucose, Elektrolyte) von Gliazelle und Neuron.

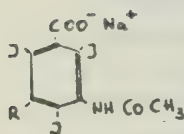
III. Ergebnisse der ZNS-orientierten tierexperimentellen und klinischen Prüfung von Benzoesäure-Derivaten.

III. 1 Untergruppe der Natrium-Salze der Benzoesäure-Derivate.

Experimente:

Die erste Generation der Kontrastmittel auf der Basis der 3fach jodierten Benzoesäure-Derivate waren die Natriumsalze von 2,4,6-Trijod-3-acetylaminobenzoessäure, 2,4,6-Trijod-3,5-diacetylaminobenzoessäure, 2,4,6-Trijod-5-acetylamino-N-methylisophthalamidsäure und 2,4,6-Trijod-3-acetyl-N-methylamino-5-acetylamino-benzoessäure.

Diese Verbindungen unterscheiden sich lediglich in den Seitenketten der Position 3 und 5 des Benzolringes:



R: -H
R: -NH Co CH₃
R: -CO NH CH₃
R: -NCH₃ Co CH₃

Acetrizolat (Urokon®)
Diatrizolat (Hypaque®)
Jothalamat (Angio-Conray®)
Metrizolat (Isopaque®)

In einigen der oben angeführten tierexperimentellen Arbeiten (8a,63) wurden auch einige Kontrastmittel aus der Benzoesäure-Gruppe mit untersucht:

Urografin®* 40%ig (A), Urografin® 76%ig (B),

Urokon® 30%ig (C) und der nicht jodierte Grundkörper desselben (D). Die Verbindungen B, C und D verursachten in gleicher Weise wie die Pyridonpräparate folgende Alterationen: EEG-Abnormalitäten, generalisierte Konvulsionen, Zirkulationsverlangsamung in den Pia-Gefäßen unter Dilatation und temporärer Stase, Läsionen der Blut-Hirn-Schranke mit intravitaler Farbstoffeinlagerung in Endothel-Ganglien- und Gliazellen sowie fokales und diffuses Hirnödem und perivaskuläre Kugelblutungen.

* Diatrizolat-Kationgemisch (Methylglukamin: Na⁺ = 6,6 : 1)

WHETSELL und LOCKARD (73) überprüften die Wirksamkeit von niedrig-molekularem Dextran als Schutzfaktor vor Kontrastmittelschäden. Kaninchen wurde 50%iges Hypaque® (2 ml/kg) in die Carotis injiziert. Die Kontrolltiere erhielten vorher 10 ml Dextran i.v. In der Gruppe ohne Prophylaxe fand sich, neben einer Mortalität von 45 %, als unmittelbare Reaktion auf die Kontrastmittelinjektion reversible Apnoe, muskuläre Hyperirritabilität und eine EEG-Verlangsamung. Die bis 20 Min. nach der Injektion beobachteten Piagefäße zeigten nach dem Kontrastmitteldurchfluß eine Dilatation der mittleren Arterien und Kapillaren mit Strömungsverlangsamung. In dieser Zeit kam es zu Blutzellaggregaten, die kleinere Arterien verstopfen und zum Auftreten von Gefäßabschnitten, die nur Plasma enthielten. Die Bluthirnschranke war bei 75 % der nicht behandelten Tiergruppe geschädigt. Das Ausbleiben aller pathologischen Veränderungen nach Prämedikation von Dextran wurde von den Autoren folgendermaßen interpretiert: Die durch das Kontrastmittel induzierte, intravaskuläre Agglutination kann zu einer Verringerung des Gesamtdurchflusses und zu einer Störung der cerebralen Mikrozirkulation führen (Stagnant hypoxia). Permeabilitätsstörungen der Bluthirnschranke und sekundärer Sauerstoffmangel von Glia- und Ganglienzellen sind die Folge.

Die Wichtigkeit der intravasalen Agglutination als Teilfaktor der Kontrastmittel-Toxizität betonen ebenfalls die Arbeiten von McDOWELL, KUTT et al. (48). Ihr Hauptinteresse galt der Reaktion des Blutes und seiner Bestandteile auf die Beimischung von verschiedenen Kontrastmitteln (Natriumsalze und Methylglukaminsalze von Acetrizolat, Diatrizolat und Iothalamat. Zunehmend mit der Konduktivität dieser Verbindungen, d. h. der Stärke des Ionisationsgrades, fanden sich Änderungen der normalen Bluteigenschaften.

<u>Kontrastmittel</u>	<u>Konduktivität</u>
Na-acetrizoat	200
Na-diatrizoat	180
Na-iothalamat	170
MG [*] -diatrizoat	42
MG-iothalamat	46

Neben einer deutlichen Deformation der normalen Plasma-Elektrophorese-Kurven mit Hinweis auf elektrostatische Ladungsänderung und Bildung von Kontrastmittel-Protein-Konjugaten trat eine Depression des Kalzium- und Magnesiumspiegels um ca. 30% auf. Weiterhin fand sich eine Störung des normalen Gerinnungsablaufes, bezogen auf die Faktoren Fibrinogen, Akzelerator-Globulin und AHG. (Antihämophiles Globulin). Bei der Untersuchung der sich bildenden Erythrozyten-Verklumpungen zeigte sich, daß diese Aggregationen um einen zentralen Fibrinkern entstehen und als stabile Partikel zur Obstruktion von arteriellen Gefäß-Bifurkationen führen können. (Mikroembolien). Durch Herabsetzung des Ionisationsgrades der Kontrastmittel (Verwendung von Methylglukaminsalzen, Zugabe von gereinigtem Albumin oder Dextran) wurde eine Normalisierung des Fließverhaltens und der anderen Bluteigenschaften erreicht. Ein weiterer Teilfaktor in der Toxizität der Natriumsalze der trijodierten Benzoessäuren wurde in der Möglichkeit einer Freisetzung von Histamin gesehen. Die besonders bei extrazerebraler Anwendung dieser Kontrastmittel beobachteten allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen mit Bronchospasmus und Schockzustand, legten diese Schlußfolgerung schon frühzeitig nahe.

* Methyl-Glukamin = (organisches Kation s.Tab. 1)

ROCKOFF et al. (56) beschäftigten sich 1970 erstmals mit der Histaminfreisetzung durch Natrium-Acetrizolat, -Diatrizolat und -Jothalamat. Bei Zugabe dieser Mittel zu Mastzell-Suspensionen kam es zu einer von Konzentration und Anionstruktur abhängigen Histamin-Freisetzung, die sich in der Reihenfolge: Jothalamat, Diatrizolat, Acetrizolat steigerte.

Ein tierexperimentelles Modell, mit dem Margolis (45), die wohl tiefendsten Kenntnisse über die Pathogenese der Toxizität der Natriumsalze ermitteln konnte, war das des Hunderückenmarks mit Kontrastmittelgabe über die Aorta. Nach Aortographie (in Rückenlage) mit 35 - 70%igem Urokon (1 ml/kg) wurden die dorsalen Pflegegefäße beobachtet. Zwei entgegengesetzte Reaktionen der spinalen Durchblutung konnten festgestellt werden. Nach niedrigen Kontrastmittelkonzentrationen trat eine langanhaltende Durchflußbeschleunigung mit herabgesetzter arteriovenöser Zirkulationszeit ein. Diese Widerstandserniedrigung war unabhängig vom Systemblutdruck. Der Gabe des hochkonzentrierten Kontrastmittels folgten zunächst spinale Konvulsionen. Die arteriovenöse Zirkulationszeit verlängerte sich auf 40 - 120 sec (Norm: 1,1-3,5 sec). Während dieser extremen Durchblutungsverlangsamung kann eine Arrestierung des injizierten Kontrastmittels im intramedullären Gefäßbett angenommen werden. Neben einer Gefäßdilatation konnte eine Verklumpung von Erythrozyten beobachtet werden. Nach Wiedereingangssetzung der Durchblutung traten multiple fokale Extravasate als Folge einer Permeabilitätsstörung in den dorsalen Meningen und intraspinal, auf.

Spätere intraaortale Injektionen mit einem fluoreszierenden physiologischen Indikator, ergaben eine extrem verlangsamte oder inkomplette Wiederauffüllung des geschädigten Gefäßgebietes für 0,5 - 2 Std. nach der primären Kontrastmitteldgabe.

Da Gefäßspasmen, thrombosen- und ödembedingter Gewebedruck als Ursache der extremen Widerstandserhöhung der spinalen Gefäße ausgeschlossen werden konnten, nahmen die Verfasser eine direkte, vasotoxische Aktion des verwendeten KM an, die zu einer Paralyse der glatten Muskulatur der Gefäßwand führt. In ihrer Folge komme es dann zu sekundären Zirkulationsstörungen mit Parenchymnekrosen (Hämatomyelie).

Klinik: In einer Zusammenstellung von Komplikationen nach zerebraler Angiographie (70) wurden für Urokon® 30%ig bei 102 Untersuchungen 2 Todesfälle registriert. Die Autoren führen die toxische Wirkung des Kontrastmittels auf die krankheitsbedingte cerebrale Zirkulationsverlangsamung (intrakranielle Drucksteigerung, hämodynamische Shunts und cerebrovaskuläre Insuffizienz) zurück.

SCHEINBERG (62) berichtete über Komplikationen nach Carotisangiographien (500 Patienten, mit 10 ml 50-70%igem Hypaque®). Die 34 beobachteten Komplikationen gliedern sich auf in 3 Todesfälle, 5 permanente Halbseitenlähmungen und 26 reversible neurologische Ausfälle. Bei der Mehrheit dieser Fälle handelte es sich um Patienten mit cerebrovaskulären Insuffizienzerscheinungen.

Bei 1800 Carotisangiographien mit 14 - 28 ml 50%igem Hypaque®, (39) kam es in 37 Fällen zu einer Verschlechterung des neurologischen Zustandes mit tödlichem Ausgang und zu 143 ernsthaften

neurologischen Störungen (Gesichtsfeldausfälle, Sprachstörungen, Hemiparesen und generalisierte Konvulsionen). Ein Vergleich reiner Natriumsalze, mit einem Gemisch aus Natrium, Kalzium und Magnesium-Ionen (43a) ergab bei 116 Patienten, die mit 45%igem Hypaque® und Isopaque® angiographiert wurden, in 33 Fällen eine länger dauernde Asystolie und in 38 Fällen EEG-Abnormitäten, während der Kontrastmitteldarstellung der Hirngefäße. Bei 175 Patienten wurden physiologische Mengen von Kalzium und Magnesium-Ionen zugesetzt. Asystolien und EEG-Veränderungen traten nur noch bei 3 bzw. 7 Patienten auf.

Die hier als Kriterien der Kontrastmittelverträglichkeit benutzten Sofortreaktionen nach Carotis-Injektion (Asystolie, Bradykardie, Blutdruckabfall) sind mit Sicherheit nicht kontrastmittelspezifisch. Sie treten gleichartig auch bei Gabe von hyperosmolaren Vergleichslösungen (z.B. 8%ige NaCl-Lösung) auf und werden auf Reizung vegetativer Zentren des Hirnstamm zurückgeführt. Durch Ausschaltung des Halsvagus (Atropinisierung, Nervendurchtrennung) lassen sie sich vollständig eliminieren. (9).

Zusammenfassend läßt sich über die Natriumsalze der Benzoessäure-Derivate sagen, daß ihre schädigenden Eigenschaften (Blutaggregation, Vasotoxizität, Neurotoxizität und Histamin-Freisetzung) verglichen mit den Pyridon-Derivaten, nicht wesentlich gemindert werden konnten. Lediglich der Ersatz der reinen Natriumsalze durch MG-Salze, oder eine Kombination aus Natrium, Kalzium und Magnesium brachte eine spürbare Minderung der Komplikationsraten.

* Isopaque B ®

III. 2 Untergruppe der Benzoesäure-Derivate mit organischem Kation.

1965 wurde das membranirritierende Natrium-Ion durch organische Kationen ersetzt:

Monoaethanolamin

Diaethanolamin

Methylglukamin (MG).

Dadurch wurde das Molekulargewicht der Kontrastmittel erhöht, die Wasserlöslichkeit nahm ab und die Viskosität zu. Diese Nachteile wurden jedoch von der stark verringerten Dissoziationskonstante wettgemacht. Neben den schon von der Natriumgruppe her bekannten Grundkörpern Azetrizolat, Diatrizolat, Iothalamat und Metrizolat wurden 2 weitere Anionen eingeführt:

Iodamid (Uromiro®)

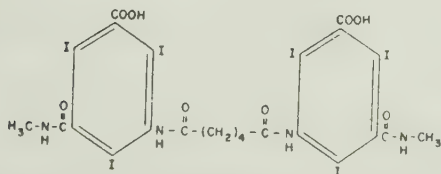
Ioxitalamat (Vasombrix®).

Die Vergleichsuntersuchungen zwischen Kontrastmitteln der Natrium- und der MG-Gruppe ergaben in den meisten Fällen eine weitaus bessere Verträglichkeit der organischen Salze. FISCHER und CORNELL (19) registrierten das Ausmaß der kardiovaskulären Reaktionen (Bradykardie, Asystolie und RR-Abfall) nach Kontrastmittelinjektion in die Carotis des Hundes. Die Natriumsalze (0,2 - 0,4 ml/kg) produzierten Herzfrequenzabnahmen bis zu 46%, asystolische Pausen bis zu 1,6 sec und art. Druckabfälle (Mittelwert) bis zu 34 mmHg. Die MG-Salze der gleichen Anionen (Diatrizolat, Iothalamat, Metrizolat) erzeugten, obwohl höher dosiert (0,5 - 1 ml/kg) weitaus geringfügigere Sofortreaktionen: Bei der Dosierung 1 ml/kg kam es zu Herzfrequenzabnahmen bis 10 % und zu asystolischen Pausen bis zu einer Dauer von 0,5 sec. Der Systemblutdruck blieb nahezu unbeeinflusst.

JEPSSON und OLIN (31) dehnten die Vergleichsuntersuchungen auf die Blut-Hirnschranke aus. Kaninchen wurden vergleichbare Konzentrationen beider Kontrastmittelpuppen in die Carotis injiziert. Die Mengen reichten

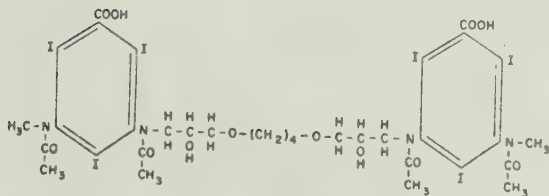
von 0,3 - 5 ml/kg. Die MG-Salze von Diatrizoat und Iothalamat sowie Metrizoat verursachten keine oder nur geringfügige Läsionen der Blut-Hirnschranke bis zu einer Dosis 2,5 ml/kg. Nach diesen ermutigenden Ergebnissen wurde dem Methylglukamin-Kation gegenüber dem Natrium-Ion eine protektive Wirkung zugesprochen. Auf dem Gebiet der zerebralen Angiographie setzten sich seither die methylglukaminhaltigen Kontrastmittel durch. Innerhalb dieser Gruppe begann jetzt die Suche nach dem am wenigsten toxischen Anion; gleichzeitig wurde versucht, Tonizität und Viskosität der Mittel zu verringern.

Durch Polymerisation von Monomeren konnte man den Jodgehalt verdoppeln, bzw. bei gleichem Jodgehalt die Molekülkonzentration (Osmolarität) erheblich verringern. Dimere Moleküle des Iothalamats und des Metrizoats wurden hergestellt: HILAL 1970, (27)



DIMER OF IOTHALAMIC ACID (HILAL 1964)

Prepared by Mallinckrodt Pharm.



Ph DZ₉₉A (BJÖRK 1969)

KLINIK:

Ein Vergleich des letztgenannten Dimers mit dem Monomer Isopaque cerebral® bei Carotisangiographien in Lokalanästhesie, ergab einen statistisch signifikanten Abfall der subjektiven Nebeneffekte wie Hitzegefühl und Kopfschmerz (7).

In einer ausführlicheren Untersuchung beschäftigt sich GONSETTE (24) mit dem Dimer des Iothalamats. Bei Vergleichsuntersuchungen mit intrazerebraler Injektion von verschiedenen Kontrastmitteln mit MG-Kation beim Meerschweinchen ergab die Bestimmung der LD 50 (mg/I/kg) folgende Werte:

Diatrizoat	40
Jodtalamat	145
Iothalamat-Dimer	350.

Vergleichbar mit diesen Feststellungen erzeugten intrazerebrale Injektionen von 0,05 ml dieser Mittel bei gleichem Jodgehalt folgende neurophysiologische Reaktionen:

Diatrizoat, Metrizoat:	Psychomotorische Agitation, Konvulsionen, Koma, Tod nach 2 Std.
Jothalamat:	Psychomotorische Agitation, Konvulsionen, Tod nach 12 Std.
Jothalamat-Dimer:	Psychomotorische Agitation, Übergang in Normalverhalten.

Die dimeren Verbindungen schienen somit die geringere Neurotoxizität (LD 50) sowie eine geringere konvulsive Aktivität zu besitzen.

In einer anschließenden Arbeit (23) weisen GONSETTE und ANDRÉ-BALISAUX auch eine geringe zelluläre Toxizität des Doppelmoleküls nach. Intrazisternale Injektionen obengenannter Kontrastmittel verursachten bei der Verwendung des Dimers nur passagere histopathologische Veränderungen (Vasodilatation, Hirnödeme, entzündliche Reaktionen und Kugelblutungen), die nach 24 h nicht mehr nachweisbar waren.

Ein zweiter Weg zu einer physiologischeren Zusammensetzung der Kontrastmittel führte zur Herstellung von Produkten von geringerer Viskosität. Während die zur cerebralen Angiografie verwendeten Kontrastmittel der Natrium- und Methylglukamingruppe im Durchschnitt eine Viskosität von 5,0 - 5,5 (centistoke) aufweisen, beträgt die Viskosität des Blutplasmas bei 37° ca. 1,1 (centistoke). Bei der durch Seitenkettenvariation entstandenen Verbindung Ioxitalamat in Kombination mit Monoaethanolamin und Methylglu amin als Kationgemisch wurde eine dem Blut entsprechende Viskosität erreicht (22). Während durch die Herabsetzung von Osmolarität und Viskosität eine befriedigende Lösung in Bezug auf die Vaso- und Neurotoxizität der Kontrastmittel erreicht schien, ergaben Vergleichsuntersuchungen in Bezug auf die Histaminfreisetzung einen eher entgegengesetzten Trend. In einer Vergleichsuntersuchung überprüfte die Arbeitsgruppe Rockoff (56-58) die in vitro-Freisetzung von Histamin sowohl der Natrium- als auch der Methylglukamin-Salze von Azetrizolat, Diatrizolat und Iotalamat. In Mastzell suspensionen ergab die Histaminbestimmung bei Endkonzentrationen von 5 - 40 Vol% der Kontrastmittel im Vergleich zu Pufferlösung und äquiosmolarem NaCl bzw. Methylglukamin-Hydrochlorid-Lösung eine wesentlich stärkere Aktivität der Methylglu amin-Verbindungen. Eine Bestätigung findet sich in einer tierexperimentellen Studie der Arbeitsgruppe um LASSER et al. (41). An Hunden wurden Leber- und Lungenkreislauf mit Kontrastmitteln der Natrium- und MG-Gruppe durchspült (0,5 - 1,5 ml/kg). Als Kontroll-Lösungen dienten äquimolare Lösungen von NaCl, Methylglukaminchlorid und Tubocurarin als bekannter Hist.-Liberator. Für die einzelnen Grundkörper und ihre jeweiligen Salze ergaben sich folgende Resultate:

Azetrizolat: Natrium (0,02 µg/ml)
Methylglukamin (0,05 µg/ml)

Diatrizoat: Natrium (keine Histaminfreisetzung)
 MG (0,04 $\mu\text{g/ml}$)
 Kontrollen: NaCl 1,2 Molar (keine Histaminfreisetzung)
 MG-Chlorid 1,2 Molar (0,035 $\mu\text{g/ml}$).

In einer weiteren Arbeit stellt der gleiche Autor (42) eine Parallelität der Histaminfreisetzung mit steigender Kontrastmitteldosis und steigender Anzahl von Wiederholungsinjektionen (Potenzierung) fest. Gleichzeitig wird die Vermutung geäußert, daß auch weitere vasoaktive Substanzen (Serotonin, Bradykinin und Acetylcholin) durch Kontrastmittelinjektionen aktiviert werden können. Bez. des letzteren führten KORMANO und HERKÜNEN (33) eine Bestimmung der Cholinesterase-Aktivität an humanen Erythrozyten und Blutplasma durch. Nach intravasaler Gabe von Kontrastmitteln zur Gallendarstellung (Biligradin forte®) sowie einem zur zerebralen Angiographie verwendeten Mittel (Angiografin®) kam es zu einer Inhibition der Esterase bis zu 50% des Ausgangswertes. Da Acetylcholin, im Gegensatz zu den obenerwähnten vasoaktiven Stoffen, auch den zerebralen Gefäßtonus stark beeinflusst, kommt dieser Tatsache eine Bedeutung zu.

Auf Grund der relativen Atoxizität der Kontrastmittel mit organischen Kationen sind bei der zerebralen Angiographie neurologische Komplikationen und Todesfälle wesentlich seltener geworden. Jedoch finden sich in der Literatur immer wieder Hinweise für möglicherweise kontrastmittelbedingte Läsionen der zerebralen Gefäßbahn, mit Aggravation der neurologischen Symptomatik. WOLPERT und SCHATZKI (74) berichten über große intrazerebrale Kontrastmittelmassen bei frischen Blutungen im Bereich der Basalganglien, bei hochdruckkranken Patienten, die einer zerebralen Angiographie unterzogen wurden. THIERRY (69) fand bei einem Patienten mit einem traumatischen intrazerebralen Hämatom einen Kontrastmittelaustritt in die Blutungshöhle.

Über Fälle von Aneurysmaruptur und Reruptur nach Carotis-Angiographie berichten KARADAYI (32) und MARC et al. (44). Daß auch die jetzt gängigen Kontrastmittel bei relativer Überdosierung durchaus noch relevante Schädigungen am ZNS verursachen können, bekräftigt eine tierexperimentelle Arbeit von MURPEY (50). An Kaninchen wurden Carotis-Angiographien mit Conray® 60 in der Dosis 2 ml/kg durchgeführt. Sofortreaktionen der Tiere und der Permeabilitätsveränderungen der zerebralen Gefäße wurden registriert. Neurophysiologisch zeigten die Tiere generalisierte tonische Extensorenkrämpfe und Apnoe-Pausen bis zu 20 sec. Morphologisch kam es zu einer massiven Verfärbung der durchflossenen Hemisphäre durch intravital gegebenes Trypan-Blau. Die ultrastrukturellen Untersuchungen der geschädigten Hirngebiete bewiesen eine Bluthirnschrankenstörung mit Meerrettich-Peroxydase-Austritt in Endothelspalten, Basalmembranen und in den extrazellulären perivaskulären Raum. Daneben fand sich eine ausgeprägte Schwellung der perivaskulären Astrozytenfortsätze und eine Zerstörung der Myelinscheiden mit ausgeprägten extrazellulärem Ödem.

III. 3. Intravasale, extraneurale Kontrastmittelanwendung (Tierexperiment und Klinik)

A. Pharmakologie

B. Hämodynamik

C. Herz, Lunge und Gefäßsystem

D. Niere und Blase

A. 2 Übersichten (8, 40) beschäftigen sich mit den pharmakologischen bzw. chemotoxischen Reaktionen der Na- und Methylglukaminsalze. An erster Stelle wird auf die Kontrastmittelinduzierte veränderte Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten, insbesondere des Blutes, hingewiesen. Das starke Bindungspotential der Mittel zu den Serumalbuminen führt zu deren Absättigung und vorübergehenden Inaktivierung. Dadurch kommt es zu einer verringerten Bindung anderer Substanzen, gleichbedeutend mit erhöhter Konzentration und Diffusion aus dem intravasalen Raum. Dieser Mechanismus wurde von LASSER (40) für Endorbital und Trypanblau bei gleichzeitiger Gabe von Na-Azetrisoat und MG-Iodipamide nachgewiesen. Neben einer potenzierenden Wirkung auf exogen zugeführte Stoffe kann dieser Mechanismus für endogene neurochemische und vasochemische Substanzen und Hormone zur Geltung kommen. Neben einer Verringerung der Bindungsfähigen Serumalbumine können Kontrastmittel auch eine direkte Enzym-Inhibition verursachen (Cholinesterase, Beta-Glukuronidase, Lysozym) (40).

Weitere Interaktionen der Kontrastmittel mit Plasmabestandteilen lassen sich an der Erniedrigung des Kalium- und Kalziumspiegels des BUN (Blut-Harnstoff) und des Blut-pH nach intravasaler Kontrastmittelgabe nachweisen. Die Störungen der Blutgerinnung (Fibrinogenabfall, erhöhte Fibrinolyse) sowie die pathologischen Auswirkungen der Kontrastmittel auf die zellulären Blut- und Gefäßwandbestandteile wurden bereits erwähnt.

B. Gleichgewichtig zur direkten pharmakologischen Aktion stehen die nach einer Kontrastmittelgabe einsetzenden hämodynamischen Veränderungen (20). Die Hauptsache dürfte der Hypertonizität der Mittel ($1.270 - 2.260 \text{ mOsmol/l}$) zuzuschreiben sein. Nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittels tritt folgende Sequenz auf: Arterielle Hypertonie - Erhöhung des zentralvenösen Drucks und Pulmonal-Arterien-drucks - Tachykardie; eine reflektorische Kreislaufreaktion, die auch durch hypertone NaCl- und Glukose-Lösungen ausgelöst werden kann. Neben den hämodynamischen Sofortreaktionen tritt die Gegenregulation zur Rückgewinnung der Isotonizität des Blutes: Wassereinstrom aus dem Extrazellulärraum und Wasseraustritt aus den Blut- und Endothelzellen führen zu einer Hypervolämie. Mögliche klinische Folgen der hämodynamischen Wirkung von Kontrastmitteln sind: auf Grund

der Systemhypotonie Organischämie, auf Grund der pulmonalen Hypertension Lungenödem und auf Grund der intravasalen Volumenzunahme Linksherzversagen.

In einer ausführlichen Studie über die hämodynamischen Effekte von hypertonen Lösungen (NaCl 5-20 %, Glukose 30-50 %, Harnstoff 20-50 %) bestätigen READ et al. (55) folgende Grundsätze:

1. Die intravasale Injektion hypertoner Flüssigkeiten (ionaler oder molekularer Zusammensetzung) verursacht eine Erniedrigung der arterio-venösen Druckdifferenz, entweder im Sinne einer Dilatation der Widerstandsfäße oder einer Eröffnung von neuen Gefäßbahnen (Anastomosen). Diese periphere Widerstandserniedrigung ist unabhängig von der zentralnervösen Regulation.
2. Hinsichtlich der Beeinflussung des venösen Kreislaufes ergeben sich konzentrations- und molekülabhängige Unterschiede: NaCl 5%ig, Glukose 30-50%ig führen zu einem flachen Anstieg von Venendruck und Pulmonalarteriendruck. NaCl 8-20%ig verursacht einen steilen Anstieg dieser Parameter mit möglichem Übergang in ein akutes Cor pulmonale. Harnstoff in 20-50%iger wässriger Lösung bewirkt keinerlei Änderung der pulmonalen Drucke.
3. Das Ausmaß der pulmonalen Druckerhöhung ist konzentrationsabhängig (Grenzwert 1 700 mOsmol/l) und an das Vorhandensein von zirkulierenden Erythrozyten gebunden.
4. Hyperosmolare Glukose- und Kontrastmittel-NaCl-Lösungen verlangsamen die Geschwindigkeit und Stabilität der Erythrozytensäule in den Arteriolen und führen zur Bildung von obstruierenden Zellaggregaten und damit zur Erhöhung der erythrozytenspezifischen Blutviskosität. Die Stabilität des intravasalen Erythrozytenstromes wird normalerweise durch ein Gleichgewicht von Oberflächenspannung und elektrostatischer Abstoßung der Zellmembranen garantiert. Die Injektion von hypertonen Lösungen mit Erhöhung der elektrostatischen aktiven Teilchenzahl verursacht eine Interferenz mit der Erythrozytenmembran. In diesem Sinne ist die Agglutinationsneigung der Erythrozyten eine Manifestation der osmotischen Blutzellschädigung (Verlust der Elektropolarität).

Hämodynamische Reaktionen und Zellschädigung sind jedoch nicht allein von der Hypertonizität einer Lösung abhängig, sondern auch von der Struktur der gelösten Teilchen, wie das neutrale Verhalten von Harnstofflösungen beweist.

C. Nach Kontrastmittelinjektion in den rechten Herzventrikel resultiert eine Abnahme des Schlagvolumens und eine Bradykardie. Die pulmonale Hypertension wird eher auf Mikrozirkulationsstörungen in den Lungenkapillaren zurückgeführt.

Kontrastmittelinjektion in den linken Ventrikel führt zunächst wegen des erhöhten ventrikulären Füllungsvolumens zu einer Zunahme von Schlagvolumen, Frequenz und Auswurfleistung bei hohem arteriellem Blutdruck. Später folgt auf Grund der peripheren Widerstandserniedrigung ein Abfall des Systemblutdruckes.

Kontrastmittelinjektion in die Coronargefäße bewirkt einen bis zu 60 % erhöhten Coronardurchfluß. Gleichzeitig kommt es zur vorübergehenden verminderten Kontraktionskraft des Myokards (- 70 %), zu ST-Senkungen, T-Inversionen, Erregungsausbreitungs- und Rückbildungsstörungen mit möglichem Übergang in ventrikuläre Fibrillation und zum Abfall des Systemblutdrucks.

OPPENHEIMER et al. (53) berichten über mehrfache Coronarangiographien am Hund mit unterschiedlich toxischen Kontrastmitteln (Na-Acetrizoat, Na-Diatrizoat und eine Mischung aus Na- und Methylglukamin-Diatrizoat in Dosen von 0,1 ml/kg). Neben passageren EKG-Veränderungen (veränderte elektrische Achse, ST-Deviation, QS-Komplex, T-Veränderungen) traten röntgenologisch sichtbare Kontrastmittelextravasate im Myokard, die über 5 Minuten persistierten, auf. Gleichzeitig resultierten ein vermindertes Schlagvolumen, Bradykardie und ein Abfall des Systemblutdrucks. Die postmortale Untersuchung zeigte dyskolorierte, zyanotische Gewebsareale von Epi-, Myo- und Endokard. Histologisch ließen sich frische Nekrosen des Myokards mit Gefäßdilatation, -kongestion und Erythrozytenextravasaten nachweisen. Die Autoren halten folgende Sequenz des Schädigungsmechanismus für wahrscheinlich: Kontrastmittelbolus im Gefäßsystem - Gefäßdilatation und erhöhte Gefäßwandpermeabilität - Austritt von Blut und Kontrastmittel - Myokardnekrobiose. Die beiden anderen Kontrastmittel erzeugten nur geringe Veränderungen im Elektrokardiogramm und im histologischen Bild.

HARRINGTON et al. (26) untersuchten das Verhalten der Gefäßwandpermeabilität an den Venen des Fledermausflügels. Nach intravenöser Injektion von verschiedenen Kontrastmitteln (Na-Iothalamat 80%ig, Na- + MG-Diatrizoat 90%ig, Na- + MG-Diatrizoat 60%ig und Na-Diatrizoat 50%ig) wurde in die gleiche Vene ein Vitalfarbstoff injiziert (Methylenblau). Bis zu 30 Minuten nach vorangegangenen Kontrastmitteldurchfluß kam es zum Austritt von Plasma und Vitalfarbstoff in den interstitiellen Raum unter Ausbildung eines perivaskulären Ödems.

McCLENNAN et al. (47) berichten über einen tödlichen Verlauf nach intravenöser Urographie eines Frühgeborenen mit MG-Diatrizoat 60%ig (1,5 ml/kg). Sofort nach der Injektion traten Zeichen eines Lungenödems auf. Trotz intensiver Reanimation kam es 19 Stunden nach der Injektion zum Exitus. Die Autopsie ergab eine diffuse Atelektase der Lungen mit großen Bezirken von Hämorrhagien und Ödem. In einer experi-

mentellen Studie am Hund mit höheren Dosen des gleichen Kontrastmittels (6-9 ml/kg) kam es zum Erscheinungsbild des kardio-pulmonalen Versagens 10 bis 20 Minuten nach der Injektion. In einer Kontrollserie verabfolgten die Autoren dem Kontrastmittel iso-osmotische Mannit-Lösung und sahen dieselben klinischen Erscheinungen eines akuten Cor pulmonale. In diesem Fall übersteigt die hypertone Wirkung eindeutig den chemotoxischen Effekt.

D. Hinsichtlich der Nierentoxizität der wasserlöslichen Kontrastmittel seien zunächst EVENSEN und SKALPE (16) zitiert. Nach Injektion von Na-Azettrizoat (Urokon 260[®]) und Na-Metrizoat (Isopaque 260[®]) in Dosen von 0,15 - 1,5 ml/kg in die Nierenarterie des Hundes erfolgte 4 Stunden vor der Tötung des Tieres die intravenöse Gabe von Colchicin (1 mg/kg) zur Blockierung und Sichtbarmachung eventueller regenerativer Mitosen des Nierenparenchyms. Das Ausmaß dieser regenerativen Mitosen wurde der Gewebsschädigung durch die Kontrastmittelinjektion parallel gesetzt. Die Mitoserate erreicht am 6. Tag nach der Injektion einen Gipfel. Die Autoren errechneten folgende von der Kontrastmittelkonzentration und der Molekülzusammensetzung abhängende Werte für Zellverluste am Tubulusepithel:

- 4 % für Isopaque, 0,15 und 0,75 ml/kg,
- 9 % für Isopaque, 1,5 ml/kg,
- 9 % für Urokon, 0,25 ml/kg.

Histologisch sichtbare Auswirkungen niedrig konzentrierter Kontrastmittel (25-30%iges Na-Azettrizoat und 30%iges Na-MG-Diatrizoat) auf die Blasenschleimhaut von Ratten (1 ml Kontrastmittel, Applikationszeit 10 min) beschreiben MCALISTER et al. (46).

Nach 6 Stunden Überlebenszeit Auftreten von Schleimhautblutungen, Ödem- und fokalen Nekrosezonen. In der Zeit von 24 bis 72 Stunden Übergang in umschriebene nekrotisierende Schleimhautentzündungen; nach 1 Woche Ausbildung von chronischen Entzündungsherden.

III.4 Anwendung wasserlöslicher Kontrastmittel im Liquorraum. (Ventrikulographie, Myelographie und tierexperimentelle Untersuchungen).

Seit der Inauguration durch Heimbürger , 1966, werden wasserlösliche Kontrastmittel zur Darstellung der Hirnventrikel benutzt. 8-10ml einer ca. 25%igen Lösung von Mg-Iothalamat, durch eine Ventrikelpunktion appliziert, werden von 96 % der Patienten komplikationslos vertragen. Bei 4 % der Pat. entwickeln sich zentrale Regulationsstörungen und Konvulsionen; bei Verwendung größerer Volumina oder höherer Konzentrationen steigt die Komplikationsrate (65).

Eine Zusammenstellung von 107 Ventrikulographien mit 2-4ml Dimer-X ergab keinerlei Zwischenfälle (4); jedoch ist nach tierexperimentellen Untersuchungen, auch bei Verwendung dimerer Moleküle ein gleichartiger Schwellenwert für Konvulsionen und Regulationsstörungen zu erwarten (27).

Die Verwendung wasserlöslicher Kontrastmittel zur Darstellung des spinalen Liquorraumes (Myelographie) wird seit über 40 Jahren durchgeführt. Die Injektion von Methiodal (20%iges monoiodomethylsaurer Natrium) verursacht passagere sensible Reizerscheinungen, spinale Krämpfe und ist nur nach vorangehender lumbaler Anaesthesie applizierbar. Jakobsen (30) fand nach subokzipitaler Myelographie an Ratten mit 0,6ml/kg (= 4facher Wert der klinischen Dosis) folgende Veränderungen: 60 % der Tiere verstarben unter den Zeichen einer Linksherzinsuffizienz mit Lungenödem. Bei allen Tieren traten klonische Krämpfe, spastische Kontraktionen und ein Sistieren der Spontanatmung auf. Bei den überlebenden Tieren entwickelte sich im Subarachnoidalraum eine entzündliche Reaktion mit Zellinfiltraten und späterem Übergang in eine Meningealfibrose. Die A. spinalis anterior zeigte fokale metachromatische Abschnitte, eine Fragmentierung der Elastica interna und Intimaproliferationen.

In der spinalen Grisea dominierten nekrobiotische Veränderungen der Nervenzellen mit Schwellung, Plasmavakuolisierung und Verdämmerung; in der weißen Substanz trat ein peripher betonter fokaler Status spongiosus mit ausgeprägter Makrogliose auf.

In einer klinischen Vergleichsuntersuchung von Myelographien mit Methiodal, Conray-60® und Dimer-X® kam es bei allen Kontrastmitteln zu Komplikationen - wenn auch mit unterschiedlicher Ausprägung (zwischen 55 und 26 %). Dabei überwogen die meningealen vor den radikulären, sensiblen und motorischen Reizerscheinungen (28).

Bei wiederholten Myelographien mit den genannten Mitteln konnten jedoch nur im Falle des Methiodals in 10 von 32 Fällen arachnitische Verwachsungen der Cauda equina und der Wurzeltaschen röntgenologisch nachgewiesen werden (29). Auf die Frage der Pathogenese der Irritation der Meningen und der zentralnervösen Substanz geben die Arbeiten von MELARTIN und TUOHIMAA (49, 71) Antwort:

Bei Bestimmung der LD 50 nach intracisternaler (Neurotoxizität) und intravenöser (Systemtoxizität) Applikation von Diatrizoaten und Iothalamaten in jeweils vergleichbaren molaren Konzentrationen von Natrium- und Methylglucaminsalzen, stellte sich bei intravenöser Applikation eine Überlegenheit des Natrium-Iothalamat gegenüber der Mg-Verbindung und den Diatrizoaten dar. Bei Applikation in die Cisterna magna zeigte sich eine Überlegenheit der Mg-Salze und wiederum des Iothalamat gegenüber dem Diatrizoat.

Bei Applikation der gleichen, mit J^{131} markierten Kontrastmittel und anschließender historadioautographischer Untersuchung des ZNS ergaben sich deutliche Beziehungen zwischen der Einlagerung von radioaktivem Material in Hirnrinde und Hirnstammkerne und dem Ausmaß von Spastizität und Krampfanfällen. Auch hier bestätigte sich eine

5-10fach höhere Gewebekonzentration für das Na-Diatrizoat. Während bei intrazisternaler Applikation die weiße Substanz des Großhirns von der Kontrastmittelpermeation ausgespart blieb, fand sich nach intravenöser Zuführung eine gleich starke Radioaktivität in grauer und weißer Substanz des Gehirns. Insbesondere die historadioautographischen Arbeiten beweisen eine prinzipielle Fähigkeit der Kontrastmittel, die Liquor/Hirn- bzw. Blut/Hirnschranke zu durchbrechen und aktiv in den Membran- und Zellstoffwechsel von Glia und Neuron einzugreifen.

IV. Fragestellung: Gibt es ein kontrastmittelspezifisches Schädigungsmuster:

Bei einem Überblick über die Nebenwirkungen der wasserlöslichen Röntgenkontrastmittel konstatiert man zwangsläufig eine stetige Verbesserung der Verträglichkeit dieser Mittel.

So lange man jedoch von der Idealforderung, die an dieses Diagnostikum zu richten ist - biologische Inertheit, Kontraststärke im Röntgenbild und schnelle Ausscheidbarkeit - noch weit entfernt ist, erscheint es sinnvoll, den Mechanismus der Kontrastmittelschädigung aufzuklären.

Aufgrund der Hauptapplikationswege der wasserlöslichen Kontrastmittel:

Intraarteriell (Carotis, Aorta, Coronarien)

intravenös (Pyelographie, Cholecystographie)

vorgeformte Hohlräume (Liquorraum, Urogenitaltrakt)

lassen sich mögliche Organschädigungen folgendermaßen aufgliedern:

Bei der vasogenen Applikation kann man 3 Zielorte der Schädigung differenzieren:

1. die Wirkung auf die Gefäßwand (Vasotoxizität) mit paralytischem Tonusverlust der glatten Muskulatur, Dilatation des arteriellen Gefäßschenkels und des Kapillarbettes mit Durchblutungsverlangsamung und Auftreten von Stodge-Phänomenen sowie Erhöhung der Gefäßwandpermeabilität (Blut-Parenchymschranke bzw. Bluthirnschranke).
2. Die Wirkung auf den Gefäßinhalt: infolge der Hypertonizität und Hyperosmolarität erfolgt eine Veränderung des elektrostatischen Gleichgewichts der Plasma-Elektrolyte, der Plasma-Proteine, der Erythrozyten und Thrombozyten.
Die Folgen der toxischen Wirkung auf Gefäßwand und Gefäßinhalt sind sekundäre, hypoxisch-ischämisch bedingte Parenchymschädigungen.
3. Aufgrund der primären Gefäßschädigung kommt es zur Extravasation und zu einem direkten Kontakt des Kontrastmittels mit dem Gewebe (Herzmuskelzelle, Epithel der Bowman'schen Kapsel und der Tubuli, Glia und Nervenzellen). Funktionell läßt sich diese direkte Wirkung im Bereich des ZNS (Neurotoxizität) an der starken krampferzeugenden Potenz, morpho-

logisch an der Störung der Bluthirnschranke, der Schwellung von bemerkten Axonen und dem Entstehen von extra- und intrazellulärem Oedem nachweisen.

Setzt man Teile eines Organs direkt dem Kontrastmittel aus (Blasenschleimhaut, Ventrikelependym, Subarachnoidalraum von Gehirn und Rückenmark), kommt es zu primären Gewebsreaktionen. Bezogen auf das ZNS permeieren die Kontrastmittelmoleküle sowohl die Liquor-Hirn- als auch die Liquor-Blutschranke. Es kommt zu 1. entzündlichen Irritationen der meningealen Zellen und Gefäße (Arachnitis spinalis), 2. nach Durchbrechung der spinalen Markscheiden zu radikulären Reizerscheinungen, 3. nach Diffusion im Extrazellulärraum zu einer Membranstörung von Astroglia und Nervenzellen unter Entwicklung von Hirnödem und cerebralen Konvulsionen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Applikation wasserlöslicher Kontrastmittel

1. zu einer Schädigung des Transportweges zum jeweiligen Organ (Gefäßsystem, Schrankensysteme)
2. zu Störungen des Membran- und intrazellulären Stoffwechsels des jeweiligen Parenchyms - im Falle des ZNS zu Störungen der Funktion von Astroglia und Nervenzellen - führen kann.

Die Zelltoxizität der wasserlöslichen Kontrastmittel wurde bisher überwiegend auf der Grundlage funktioneller Experimente nachgewiesen. Die hier interessierende Frage ist, ob die Wirkung des Kontrastmittelmoleküls im ZNS auch rein morphologisch bestimmt werden kann. Hieraus ergibt sich zwangsläufig die Frage: Welche Struktur - Nervenzelle, Glia, Mesenchym - besonders vulnerabel ist?

Versuchsanordnung und Methoden:

Zur Beantwortung der Frage eines kontrastmittelspezifischen Läsionsmusters wurde die Methode des cerebralen Stichtraumas mit der intracerebralen Einbringung eines handelsüblichen, wasserlöslichen Röntgen-Kontrastmittels (Methylglukamin-Diatrizoat 65%ig, Angiografin®, Schering) kombiniert.

I. Physico-chemische Daten der verwendeten Verbindung:

Zusammensetzung: In 1 ml 0,65 g Methylglucaminsalz der N,N'-Diacetyl-3,5-diamino-2,4,6-trijodbenzoesäure. Jodgehalt: 306 mg/ml. Osmolarität: 1580-1930 mosm/kg bei 20°C. pH: 6,54.

Wenn eine toxische Wirkung auf das Gewebe besteht und morphologisch nachweisbar ist, sollte die Einbringung des Kontrastmittels in den cerebralen Stichkanal eine Änderung von Läsionsmuster und Organisation der Stichwunde bewirken.

Die Auswirkungen des Kontrastmittels wurden verglichen mit dem Gewebeverhalten nach in gleicher Weise applizierten, isotonen und hypertonen Flüssigkeiten (künstlicher Liquor, 30%ige Mannit-Lösung) sowie nach bloßem Stichtrauma.

II. Zur Auswertung kamen insgesamt 96 männliche, in 2 Versuchs- und 3 Kontrollgruppen aufgeteilte, Sprague-Dawley-Ratten mit Körpergewichten von 150 - 300 Gramm.

Nach Anästhesie durch intraperitoneale Gabe von Nembutal® (0,15 - 0,3 ml) wurde die Kopfhaut rasiert und desinfiziert. Nach Spaltung mit dem Skalpell erfolgte die Freilegung der frontalen Kalotte. Unmittelbar vor der Coronarnaht, 3 mm paramedian rechts, wurde mittels eines Dentalbohrers ein Trepanationsloch von 1 mm Durchmesser angelegt, und zwar so, daß Anteile der knöchernen Lamina interna erhalten blieben. Dadurch war eine widerstandslose Punktion der Dura und des Gehirns gewährleistet. Eine sterile leere oder mit der zu inokulierenden Flüssigkeit

gefüllte Tuberkulinspritze (Fa. Pharmaseal Laboratories, Glendale, California 91201, USA, Stylex® Tuberculin Syringe, 1cc., 25 x 5/8, Kanüliendurchmesser 630 μ m) wurden mit der Kanüle senkrecht zur Knochenlamelle aufgesetzt und mit manueller Kraft durch die Dura und den rechten Frontallappen gestoßen, bis die Schädelbasis erreicht war. Nach geringgradiger dorsaler Retraktion der Kanüle wurden 0,01 ml der zu prüfenden Flüssigkeit in den intracerebralen Stichkanal injiziert. Hierbei und nach dem gänzlichen Zurückziehen der Kanüle aus dem Schädelinnenraum erfolgte ein Rückfluß von Teilen der eingebrachten Flüssigkeit. Danach wurde die Kopfhaut mit Michel-Klemmen verschlossen und das Narkoseende abgewartet.

III. In dieser 1. Versuchsserie wurde den Versuchstieren Kontrastmittel, den Kontrolltieren künstlicher Liquor (Mock-CSF Zusammensetzung in mg/l: NaCl 7796,3; KCl 222,2; $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 135,2; $CaCl_2$ 166,5; $NaHCO_3$ 2066,4; Harnstoff 402,4; Glucose 663)* appliziert. Für je 4 Tiere betrugen die Überlebenszeiten 1 und 6 Stunden sowie 1, 2, 4 und 6 Tage.

In einer 2. Versuchsserie erfolgte eine Abänderung des Ablaufes an folgenden Stellen:

- a) Sofort nach der intracerebralen Injektion und dem Zurückziehen der Kanüle fand ein Verschluß der Trepanationsöffnung durch steriles Knochenwachs statt. Damit ließ sich eine beträchtliche Verringerung des Flüssigkeits-Rückflusses erreichen.
- b) Die hierdurch erhöhte krampferzeugende Wirkung des Kontrastmittels machte die Medikation antikonvulsiver Drogen (Phenhydan® 0,1 - 0,3 ml und Valium® 0,1 - 0,2 ml intraperitoneal) erforderlich.
- c) Die Überlebenszeiten wurden auf 2, 4, 6 und 8 Tage geändert.
- d) Als Kontrolle zu den mit Kontrastmittel inoculierten Tieren diente die Injektion von 30 %iger Mannitlösung (1.700 mosm/kg) und das alleinige Stichtrauma.

* nach DAYSON H.
Physiology of the Cerebro-Spinal-Fluid, 1970,
J.u.A.Churchill Ltd., S.40-44.

Die Tötung der Tiere erfolgte durch Thorakotomie und Ganzkörperperfusion über die Aorta ascendens mittels einer im linken Herzventrikel liegenden Braunüle®. Als Perfusionsflüssigkeiten fanden je 150 ml isotonische Elektrolyt-Grundlösungen und gepufferter 5 % Glutaraldehyd-Verwendung.

IV. Präparation für die Elektronenmikroskopie:

Nach vorsichtiger Entfernung der Schädelkalotte mit Luer'-Zangen und Entnahme des vorfixierten Gehirnes in toto erfolgte die Zerlegung in Horizontalebene(n) mittels einer Rasierklinge. Aus den Horizontal-scheiben* wurde der Stichkanal und das umgebende Gewebe in Form eines 1,5 x 1,5 x 1,0 mm messenden Gewebeblockes zugeschnitten und in phosphatgepuffer-ten 5%igem Glutaraldehyd für 4 Stunden bei 4 °C nachfixiert. Abhängig vom Verlauf des Stichkanals konnten im optimalen Falle Blöcke aus Cortex, Marklager und Striatum verwendet werden.

Nach Übertragung in 0,2 molare Saccharose-Waschlösung und weiterer Fixierung in gepufferter 1 %iger Osmiumtetroxydlösung (nach Millonig) schloß sich die Einbettung in Mikropal® (Fa. Ferak, Berlin) an. Hierbei wurde die verkürzte Methode in folgender Reihenfolge angewandt:

- | | |
|---|---|
| 1. Alkohol 50 % | 5 Min. |
| 2. Alkohol 75 % | 5 Min. |
| 3. Alkohol 95 % | 5 Min. |
| 4. Alkohol absolut | 2 x 10 Min. |
| 5. Mit Styrol überspülen | 1 x 30 Min. |
| 6. Mit Styrol überspülen | 2 x 30 Min. |
| 7. Mikropal/Styrol 4 : 1 | 1 Std. |
| 8. Mikropal | über Nacht - min. mehrere Std. bei Zimmertemperatur |
| 9. Überführen der Präparate in Gelatinekapseln mit Mikropal | |
| | + Katalysator + Beschleuniger |
| 10. Polymerisieren | 12 - 36 Std. bei 60 °C |

Die Gewebelöcke waren in den Gelatine kapseln so eingestellt, daß der Stichkanal senkrecht zur späteren Schnittebene lag.

Zur Untersuchung am Lichtmikroskop wurden mit einem LKB-Ultramikrotom unter Verwendung von Glasmessern Semidünnschnitte (1 μ m Dicke) angefertigt und nach Aufbringung auf einen Glasobjektträger mit Giemsa gefärbt.

Die Dokumentation der lichtmikroskopischen Untersuchungen der insgesamt 421 Stichkanalebenen erfolgte am Photomikroskop Orthomat (Leitz).

Für die ultrastrukturelle Untersuchung wurden ausgewählte Bezirke der Stichkanal-Umgebung ultradünn geschnitten (500 $\text{\AA}$) und aus dem Schneidetrog des Glasmessers, auf mit Formvarfolie beschichteten Elektrolytkupfernetzen, aufgefangen. Bei der Nachkontrastierung fanden Bleicitrat und 2,5 %iges Uranylacetat Verwendung. Mikroskopiert wurde mit dem EM 9A der Fa. Zeiss bei einer Strahlspannung von 60 kV und Objektiv-Aperturblenden aus Platin-Iridium mit einem Bohrungsdurchmesser von 25 μ m.

Befunde:I. Funktionelles Verhalten

Während die Kontrolltiere nach dem Erwachen aus der Nembu-
talnarkose keinerlei Auffälligkeiten zeigten, resultierte
bei den Kontrastmittel-inoculierten Tieren eine erhöhte
motorische Reizbarkeit bzw. Krampfbereitschaft von unter-
schiedlichem Ausmaß. Tiere mit unverschlossener Trepana-
tionsöffnung zeigten in der Mehrzahl Tremor der Extremitä-
ten, Jackson-Anfälle und Krampfattacken nach Berührung.
Eine Zunahme der motorischen Reizerscheinungen bis zum
Tod im Status epilepticus war bei Tieren mit verschlosse-
ner Trepanationsöffnung die Regel.

	Unauffällig	Tremor	Anfälle	Status epilep- ticus
unverschl. Trepa- nationsöffnung	30 %	60 %	30 %	5 %
mit Knochenwachs verschlossene Tre- panationsöffnung	----	100 %	100 %	90 %
mit Knochenwachs verschlossene Tre- panationsöffnung und antikonvulsive Therapie	20 %	80 %	80 %	20 %

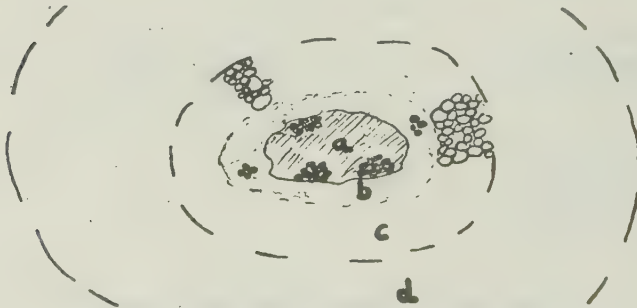
Tab. 2: Verhalten der Versuchstiere nach intracere-
braler Kontrastmittelgabe.

II. Morphologie und zeitlicher Ablauf des zerebralen Stich-
traumas bei Kontrolltieren

1. Injektion von künstlichem Liquor (Überlebenszeiten
1, 6, 24 Stunden und 2, 4, 6 Tage).
2. Einfaches Stichtrauma (Überlebenszeiten 2, 4, 6, 8 Tage).
3. Injektion einer hyperosmolaren Lösung (30%iges Mannit);
(Überlebenszeiten wie 2.).

Im Folgenden soll der normale Ablauf eines zerebralen Stichtraumas mit und ohne Zusatz der Kontrollflüssigkeiten in seinem zeitlichen Ablauf innerhalb des Beobachtungszeitraumes gestrafft dargestellt werden. Hauptaugenmerk ist auf das Verhalten des zentralnervösen Gewebes im peritraumatischen Bezirk gerichtet. Schon kurze Zeit nach einem cerebralen Stichtrauma kommt es zur Ausbildung konzentrisch angeordneter Gewebsbezirke mit von zentral nach peripher abnehmendem Schädigungsmuster. Nach Schröder und Wechsler (64) kann man 4 Hauptzonen unterscheiden:

- a) Zentrale Blutungs- und Nekrosezone.
- b) Zone des desintegrierten Gewebes.
- c) Ödemzone.
- d) Übergangszone.



Schematische Zeichnung der Zoneneinteilung beim zentralnervösen Stichtrauma.

Abb. 2: Konzentrische Zoneneinteilung bei zerebralem Stichtrauma.

Überlebenszeit 1 Stunde.

zu 1): In Cortex, Striatum und Marklager meist längsovale Stichkanäle, die überwiegend mit Erythrozyten und desintegriertem Gewebe ausgefüllt sind. Unmittelbar anschließend unterschiedlich breiter Saum aus spongiös aufgelockertem Neurofil, das aus wasserhellen, geschwollenen Astrozytenfortsätzen, Axonen und Myelinscheiden besteht. In dieser Ödemzone häufig eingesprengte Erythrozyten und vereinzelt segmentierte Leukozyten sowie stark anfärbbare, geschrumpfte und vakuolisierte Neurone. Vereinzelt perikapilläre und perienöse Erythrozytenextravasate, gelegentlich kombiniert mit intravasalen Thrombozytenaggregaten. In der unterschiedlich breiten Übergangszone perivaskuläres Astrozytenfortsatzdem mit intrazellulär gelegenen Pigmentkörnchen in Perityten von Kapillaren und venösen Gefäßen.

Überlebenszeit 6 Stunden.

zu 1): Längsovale mit Erythrozyten und einigen segmentierten Leukozyten ausgefüllte Stichkanäle im Cortex, Striatum und Marklager. Unterschiedlich breite, im Marklager sehr schmale, schlecht anfärbbare Ödemzone mit spongiös aufgelockertem Gewebe, das sich aus geschwollenen Fortsätzen von Glia- und Nervenzellen zusammensetzt. Neben intakten und nekrobiotischen Ganglienzellen Vorkommen von zytoplasmaarmen Endothelzellen und in der Gefäßwand bzw. perivaskulär liegende segmentierte Leukozyten. Häufiges Auftreten von kleinen, rundovalen und länglichen Zellen mit lichtoptisch leeren zytoplasmavakuolen. In der anschließenden Übergangszone runde oder trianguläre Oligodendrogliazellen.

Überlebenszeit 24 Stunden.

zu 1): Weiterhin mit Erythrozyten gefüllter Stichkanal. Die anschließende peritraumatische Zone läßt in ihrem inneren Abschnitt einen Saum von desintegriertem Gewebe erkennen. In der äußeren Zone Ausbildung des schon beschriebenen meist aus geschwollenem Zellfortsatz bestehenden peritraumatischen Ödems. In beiden Abschnitten häufig Erythrozyteneinsprengungen und Leukozytenansammlungen mit lichtoptisch leeren Vakuolen und metachromatischen Arealen des Zytoplasmas.

Einige der volumenvermehrten Astrozytenfortsätze enthalten pigmentierte Granula. Zunahme von rundovalen Zellen mit großen chromatinarmen Kernen und blautingiertem Zytoplasma mit multiplen, lichtoptisch leeren Vakuolen. In der Übergangszone Schwellung der perivaskulären Astroglia mit Auftreten von Pigmentgranula im Perizyten-Zytoplasma.

Überlebenszeit 2 Tage.

Zu 1): In Cortex, Striatum und Marklager mit Erythrozyten gefüllter längsovaler Stichkanal. In der wechselnd breiten Zone von desintegriertem Gewebe vermehrt auftretende polygonale und längliche Zellen mit exzentrischen hellen Kernen und zahlreichen pigmentierten und vakuolären Zytoplasmaeinschlüssen. Unscharfer Übergang in eine Zone von generalisiertem Astrozytenfortsatzödem mit dilatierten Gefäßen, eingesprengten, segmentierten Leukozyten.

Zu 2): Insbesondere im Striatumbereich ungleichmäßig dicht mit Erythrozyten gefüllter längsovaler Stichkanal mit Übergang in desintegrierte Nekrose- und Ödemzone. In beiden Zonen häufige Erythrozyteneinsprengungen, segmentierte Leukozyten und Zellwälle aus jugendlichen Abräumzellen mit gekerbtem Kern, deutlichem Nucleolus und lichtoptisch leeren Zytoplasmavakuolen und granulären, pigmentierten Einschlüssen. In etwa gleicher Zahl größere, abgerundete Zellen mit oft mehreren im Zytoplasma liegenden phagozytierten Erythrozyten. Beide Zellarten, die als jugendliche und reife Makrophagen angesehen werden, umlagern wandverdickte Gefäße und finden sich nicht selten in Mitosestadien.

Zu 3): Längsovale, nur noch partiell mit Erythrozyten gefüllte zentrale Blutungshöhle in Cortex, Striatum und Marklager. In der Zone desintegrierten Gewebes nicht perfundierte Kapillaren und Venen mit perivaskulären Ringblutungen, jugendlichen Abräumzellen und segmentierten Leukozyten. Im Marklager Fehlen einer Nekrosezone und sofortiger Übergang der zentralen Blutung in eine breite Ödemzone mit erweiterten extrazellulären Räumen und scheibenförmig vergrößerten Axonen und großvolumigen Astrozyten. Die auch im Cortex und Striatum relativ breite Ödemzone enthält wandverbreiterte Gefäße mit mehreren Lagen aus länglichen, chromatin-

armen Kernen, die sich häufig in Teilung befinden. Die anschließende breite Übergangszone zeigt ein ausgeprägtes perivaskuläres Astrozytenfortsatzödem sowie Erythrozytenextravasate.

Überlebenszeit 4 Tage.

Zu 1): Unterschiedlich mit Erythrozyten gefüllter Stichkanal in Cortex, Marklager und Striatum. In der Zone desintegrieren Gewebes z.T. einschichtige, z.T. mehrreihige Makrophagenansammlungen mit abgerundetem Zell-Leib und unterschiedlichem Gehalt an zytoplasmatischen Granula. Gelegentlich findet sich eine Untermischung mit spindeligen Zellen mit zytoplasma-armen, längsovalen Zellkern. Die hier und in der anschließenden Ödemzone erhalten gebliebenen Gefäße zeigen eine vielschichtige Proliferation der Gefäßwandzellen und gelegentlich dem Endothel angelagerte mononukleäre Zellen.

Zu 2): Im längsovalen Stichkanalzentrum von Striatum und Marklager Erythrozyten, desintegriertes Gewebe und abgerundete, reife Makrophagen. In der anschließenden breiten Nekrosezone ebenfalls mehrschichtiger Zellwall aus jugendlichen und Erythrozytenbruchstücke enthaltende reife Makrophagen sowie stark wandverbreiterte Gefäße. In der anschließenden Ödemzone geschwollene Axone, großleibige wasserhelle Astrozyten und gelegentliche blaß-blau tingierte Astrogliafortsätze. Unscharfer Übergang in Striatum- und Marklagergewebe mit ringförmigen perivaskulären Astrozytenschwellungen und Oligodendrogliazellen mit spitzzipfligen Zytoplasma-Ausläufern.

Zu 3): In Cortex und Striatum längsovaler und kreisförmiger Stichkanal, der ausschließlich mit Erythrozyten gefüllt ist. Die anschließende Nekrosezone ist von der zentralen Stichkanalblutung durch spindelförmige Zellen mit wasserhellem, längsovalen Zellkern abgegrenzt. In der Zone des desintegrierten Gewebes große zystische Zerfallshöhlen, Erythrozyteneinsprengungen, segmentierte Leukozyten sowie in sehr unterschiedlichem Ausmaß jugendliche und abgerundete Makrophagen. In der Ödemzone großvolumige, schwach anfärbbare, geschwollene Astrozyten und ausgeprägte perivaskuläre

Ödemzonen sowie wandverbreiterte Gefäße. Anschließend breite konzentrische Übergangszone mit ringförmigem, perivaskulärem Astrozytenfortsatzödem.

Überlebenszeit 6 Tage.

Zu 1): Der längsovale Stichkanal ist im kortikalen Bereich vollständig von Abräumzellen ausgefüllt. In der anschließend wechselnd breiten Zone desintegrierten Gewebes massenhaft auftretende Makrophagen und wenige spindelige Fibroblasten. Die annähernd konzentrische Ödemzone besteht aus verbreiteten, blaß-blau tingierten Astrozytenfortsätzen, die zusammen mit radiär gerichteten, längsgeschnittenen Gefäßen zum ehemaligen Stichkanalzentrums hin gerichtet sind. In diesem Bereich aus mehreren Zellagen bestehende Gefäße, die von abgerundeten, prall mit ingestiertem Material gefüllten Makrophagen umgeben sind.

Zu 2): In Cortex und Striatum unvollständig mit desintegriertem nekrotischem Gewebe und abgerundeten Makrophagen ausgefüllter Stichkanal. Daran anschließend wechselnd breite Zone, die aus Granulationsgewebe (jugendliche Makrophagen, Mitosefigur, Fibroblasten, Gefäßsprossen und radiär orientierten Gefäßen und fibrillären Astrozyten) besteht. In der anschließenden Ödemzone wandverbreiterte Gefäße mit sich ablösenden jugendlichen Makrophagen.

Zu 3): Während im Cortex der ehemalige Stichkanal vollständig mit desintegriertem Gewebe und abgerundeten Makrophagen gefüllt ist, besteht er im Striatum noch vollständig aus Erythrozyten. Die anschließende, schlecht abgrenzbare Nekrose-Ödemzone ist durch spindelförmige Zellen mit elongierten Kernen abgegrenzt und wird von breiten, blaß-blau tingierten fibrillenhaltigen Astrozytenfortsätzen durchzogen. Neben wandverdickten und von Makrophagenvorstufen und Fibroblasten umlagerten Gefäßen noch großvolumige, wasserhelle Astrozyten. Weiterbestehen einer anschließenden, breiten Übergangszone mit deutlichem perivaskulärem ringförmigem Astrozytenfortsatzödem.

Überlebenszeit 8 Tage.

Zu 2): In Cortex und Striatum rundovale ehemalige Stichkanäle, die vollständig durch Granulationsgewebe (jugendliche Abräumzellen, ältere Makrophagen, fibrilläre Astroglia, Fibroblasten und erweiterte dünnwandige Gefäße) ausgefüllt sind. Anschließend Zone disseminierten Astrozytenfortsatzödems mit unauffälligen Nervenzellen.

Zu 3): In Cortex und Marklager rundovaler ehemaliger Stichkanal, der mit Granulationsgewebe und geringgradigen Resten von nekrotischem Neuropil ausgefüllt ist. Spindelige Zellen mit chromatinarmen, länglichen Kernen, dünnwandige sinusoidale Gefäße und ältere abgerundete Makrophagen bestimmen das Bild. Von der Ödemzone strahlen breite fibrilläre Astrozytenfortsätze und radiär gestellte Gefäße ein. Schwach ausgeprägte Übergangszone mit geringgradigem perivaskulärem Astrozytenfortsatzödem.

Ein Vergleich der verschiedenen Kontrollgruppen untereinander ergab keine wesentlichen Differenzen hinsichtlich der Stichkanalgröße, der Ausdehnung der Desintegrationszone sowie der nachfolgenden Bereitstellung von Abräumzellen und Resorption und Organisation des Traumagebietes bei Inokulation von normotoner und hypertoner Lösungen und alleinigem Stichtrauma. Differenzen fanden sich im Ausmaß und in der zeitlichen Dauer des peritraumatischen Astrozytenfortsatzödems, das nach Mannit-Inokulation eine deutliche Verstärkung erfuhr.

III. Morphologie und zeitlicher Ablauf des cerebralen Stichtraumas nach Kontrastmittel-Injektion

1. Kontrastmittel-Injektion ohne Verschluss der Trepanationsöffnung (Überlebenszeiten 1, 6, 24 Stunden und 2, 4, 6 Tage).
2. Kontrastmittel-Injektion mit Verschluss der Trepanationsöffnung (Überlebenszeiten 2, 4, 6, 8 Tage).

Überlebenszeit 1 Stunde.

Zu 1): In Cortex, Marklager und Striatum längsovaler, vollständig mit Erythrozyten gefüllter Stichkanal. Daran

anschließend relativ breite Ödemzone mit spongiös aufge-lockertem Neuropil, das sich aus wasserhellen, geschwollenen Astrozytenperikaria und -fortsätzen zusammensetzt. Häufig eingestreute geschrumpfte und vakuolisierte Nervenzellen. Unscharfer Übergang in eine breite Übergangszone mit perineuronalem und perivaskulärem Astrozytenfortsatz-Ödem.

Überlebenszeit 6 Stunden.

Zu 1): In Cortex, Marklager und Striatum vollständig mit Erythrozyten gefüllter, längsovaler Stichkanal. Daran anschließend etwas schmalere Ödemzone mit geschrumpften Nervenzellen und perikapillären und perivenösen Erythrozyten-Extravasaten. Wiederum relativ breite Übergangszone.

Überlebenszeit 24 Stunden.

Zu 1): In Cortex, Marklager und Striatum mit Erythrozyten und nekrotischem Neuropil ausgefüllter Stichkanal. Anschließend, das Marklager bevorzugend, überaus breite konzentrische Ödemzone, die sich an der Grenze zu Blutung aus kleinzystischen, lichtoptisch leeren Hohlraumbildungen und in den peripheren Abschnitten aus disseminierten volumenvermehrten Astrozytenfortsätzen zusammensetzt. In dieser Ödemzone häufig perikapilläre und perivenöse Kugelblutungen, schlecht abgrenzbare untergehende Gliazellen sowie geschrumpfte und vakuolisierte Neurone; sowohl in den kernnahen als auch in den gefäßnahen Astrozyten-Anteilen stark anfärbbare Zytoplasmainschlüsse. Ganz vereinzelte durch Thrombozytenaggregate verschlossene Kapillaren und Venen. Im Marklager neben geschwollenen Astrozytenperikaria und scheibenförmigen volumenvermehrten Axonen klaffende Extrazellulärräume.

Überlebenszeit 2 Tage.

Zu 1): In Cortex und Striatum mit z.T. nicht anfärbbaren Erythrozyten und nekrotischem Neuropil gefüllter Stichkanal. Die anschließende Nekrosezone zeigt einen mittelgradigen Gehalt an abgerundeten, bis zu 28 μ m großen Abräumzellen, die nur wenige pigmentierte intrazytoplasmatische Einschlüsse enthalten. Auffällige blaue Tingierung der Gefäßwandbestandteile mit unscharfer Abgrenzung zwischen Endothel,

glatter Muskulatur und perivaskulärem Raum. In der anschließenden konzentrischen Ödemzone disseminierte Astrozytenfortsatzschwellung mit eingesprengten Erythrozyten, Leukozyten und Makrophagenvorstufen mit schlecht anfärbbarem gekerbten Kern und deutlich verdichtetem wandständigen Chromatin und wenigen Zytoplasmavakuolen.

Zu 2): In Cortex und Striatum vollständig mit z.T. nicht angefärbten Erythrozyten gefüllter Stichkanal. Daran anschließend schlecht abgrenzbare Nekrose-Ödemzone mit feinzystischer Hohlraumbildung und disseminierter Astrozytenfortsatzschwellung unter Einstreuung von Erythrozyten und Leukozyten. Ausgeprägte Dilatation der Gefäße mit am Endothel haftenden mononukleären Blutzellen. Die Basalmembranen der Kapillaren sind verbreitert und ungewöhnlich kontrastdicht. Gleichartig kontrastdichtes Material findet sich im erweiterten Extrazellulärraum zwischen den geschwollenen perivaskulären Astrozytenfortsätzen. Daneben häufig vorkommende perivaskuläre Kugelblutungen und Plasmaexsudationen sowie in dem Gefäßlumen liegende Thrombozytenaggregate. Unscharfer Übergang in eine bis zum Präparaterand reichende Übergangszone mit ausgeprägten perivaskulären Astrozytenfortsatzödemen.

Überlebenszeit 4 Tage.

Zu 1): In Cortex, Marklager und Striatum mit Erythrozyten und nekrotischem Neuropil gefüllter längsovaler Stichkanal. In der anschließenden Ödemzone diskret ausgebildete, generalisierte Astrozytenfortsatzschwellung mit geringgradigem Gehalt an locker eingestreuten, abgerundeten Makrophagen, die noch unvollständig mit phagozytiertem Material angefüllt sind. Schwach ausgeprägte Übergangszone.

Zu 2): In Cortex und Striatum mit Erythrozyten und nekrotischem Neuropil vollständig ausgefüllter Stichkanal. In der nur teilweise ausgebildeten anschließenden Nekrosezone im geringen Ausmaß Makrophagenvorstufen und abgerundete Abraumzellen mit ingestierten Erythrozyten sowie lipoidlöslichen und lipoid-unlöslichen Granula. Dazwischen eingestreut liegende segmentierte Granulozyten. In der anschließenden

Ödemzone verbreiterte Gefäßwände, ausgedehnte Übergangszone mit perivaskulärem Astrozytenfortsatzödem, geschwellenen Astrozytenzelleibern und 2- und mehrkernigen Astrozyten mit der Basalmembran angelagerten Makrophagenvorstufen.

Überlebenszeit 6 Tage.

Zu 1): In Cortex, Striatum und Marklager längsovale Stichkanäle, die noch vollständig mit Erythrozyten und wenigen abgerundeten Makrophagen gefüllt sind. Fehlende Nekrosezone. In der anschließenden, diskret ausgebildeten Ödemzone wenige Makrophagenvorstufen sowie geschwollene wasserhelle Astrozytenperikaria und blaß-blau tingierte Astrozytenfortsätze mit pigmentierten intrazytoplasmatischen Einschlüssen. Geringgradige Wandverdickung der arteriellen und venösen Gefäße dieser Zone und Umlagerung dieser Gefäße durch Makrophagenvorstufen und Leukozyten.

Zu 2): In Cortex, Striatum und Marklager rundovale Stichkanäle, die mit Erythrozyten, nekrotischem Neuropil und vereinzelt abgerundeten Makrophagen gefüllt sind. In der anschließenden Nekrosezone mittelgradiger Gehalt an zahlenmäßig stark Überwiegenden Makrophagenvorstufen und reifen Abräumzellen, die sowohl disseminiert im nekrotischen Gewebe liegen, als auch restierenden, also übriggebliebenen Gefäßen, angelagert sind. Übergang in konzentrisch angelegte Ödemzone mit geschwellenen wasserhellen Astrozytenperikaria und Astrozytenfortsätzen. Breite Übergangszone mit perivaskulär betontem Astrozytenfortsatzödem und gelegentlichem Auftreten von mit Thrombozytenaggregaten verschlossenen Gefäßlumina.

Überlebenszeit 8 Tage.

Zu 2): In Cortex, Striatum und Marklager rundovaler Stichkanal, der mit z.T. nicht anfärbbaren Erythrozyten, nekrotischem Neuropil und abgerundeten Makrophagen vollständig ausgefüllt ist. In der anschließenden Nekrosezone disseminiert auftretende Makrophagenvorstufen, die an wandverbreiterten Gefäßen angelagert sind. In der Ödemzone geschwollene Astrozytenfortsätze und -perikaria mit wasserhellen

Kernen. Auch hier wandverdickte proliferierende Gefäßwände. Breite Übergangszone mit ausgeprägten perivaskulären Ödemringen.

Ein Vergleich beider Versuchsgruppen ergibt eine quantitative Zunahme des peritraumatischen Ödems nach Kontrastmitteldgabe und Verschluß der Trepanationsöffnung.

IV. Gegenüberstellung der Heilungsabläufe bei Kontroll- und Versuchstieren

1. Frühe Phasen (1 - 24 Stunden)

Kontroll-Tiere:

Die schon erwähnte, sehr frühzeitige Ausbildung von 4 Traumazonen:

- a) Zentrale hämorrhagisch-nekrotische Zone (Stichkanal);
- b) Irreversibel geschädigte Zone;
- c) Reversibel geschädigte peritraumatische Ödemzone;
- d) Übergangszone zum nicht-alterierten Hirngewebe; kann für Überlebenszeiten von 1 - 6 Stunden bestätigt werden, wobei jedoch nicht in jedem Fall eine konzentrische Ringbildung sowie eine strenge Abgrenzung zwischen Zone b) und c) möglich war.

Hinsichtlich der Ausbreitung dieser Traumazonen fanden sich Unterschiede:

- a) Beim Einzeltier innerhalb grauer und weißer Substanz.
- b) Bei den Kollektiven zwischen den Kontrollgruppen, aber auch zwischen Kontroll- und Kontrastmitteltieren. Einzelheiten siehe Text und Tabellen 2, 3 und 4.

Tabelle 3:

Unterschiedliche Breitenausdehnung des peritraumatischen Ödems in grauer und weißer Substanz bei Kontrolltieren:

<u>Überlebenszeit</u>	<u>1 Stunde</u>	<u>6 Stunden</u>
Cortex	90 bis 300 (μ m)	60 bis 300 (μ m)
Striatum	30 bis 90 "	120 bis 300 "
Marklager	10 bis 90 "	60 "

Die traumabedingten, regressiven Veränderungen der Zonen b) und c) bestanden in

- 1. extracellulärer Hohlraumbildung durch Ruptur geschwollener Astrozytenmembranen, volumenvermehrter neuronaler Fortsätze, flüssigkeitsgefüllten, erweiterten Extrazellulärraum und Astrozytenfortsatzödem;

2. in diesem Ödembezirk eingesprengte Erythrozyten, hyperchromatische geschrumpfte Nervenzellen mit zytoplasmatischen Vakuolen und vereinzelte durch Erythrozyten- und Thrombozytenaggregate verschlossene (nicht frei perfundierte) Gefäße.

Reaktive Veränderungen:

1. Frei im ödematisierten Gewebe liegende und die erhalten gebliebenen Gefäßwände penetrierende, segmentierte Leukozyten.
2. Stark anfärbbare, granuläre zytoplasmatische Einschlüsse in Perizyten von Gefäßen der Übergangszone.

Beim 24 Stunden alten Stichtrauma ist anstelle der Zone b) ein wechselnd breiter Ring aus nekrotischem, desintegriertem Neuropil getreten. Zusätzlich zu den oben beschriebenen regressiven Veränderungen finden sich stark anfärbbare, granuläre Einschlüsse im wasserhellen Zytoplasma geschwollener Astrozytenfortsätze.

Die im nekrotischen Gewebe liegenden segmentierten Leukozyten zeigen mehrere lichtoptisch leere Zytoplasma-Vakuolen und metachromatisch anfärbbare Bezirke. Ganz vereinzelt finden sich auch polymorphe Zellformen mit eingekerbtem Nucleus und ebenfalls leer erscheinenden Zytoplasma-Vakuolen (Makrophagenvorstufen).

Angiografin-Tiere:

1 Stunde:

An regressiven Veränderungen findet sich gegenüber den Kontrolltieren eine verbreiterte Ödemzone (Astrozytenfortsatzschwellung und Schwellung der Astrozytenperikarya) mit zahlreichen nekrobiotisch veränderten Nervenzellen. Auffällig ist eine ausgedehnte, über 1.500µbreite Übergangszone mit ausgeprägten perivaskulären Ödemzonen.

6 Stunden:

Auftreten von perivaskulären Erythrozytenaustritten bei sonst unverändertem Bild.

24 Stunden:

Verbreiterung der peritraumatischen Ödemzone unter Ausbildung von großen extrazellulären Hohlräumen, nekrobiotisch veränderten Gliazellen und Nervenzellen. Deutliche perivaskuläre Blutungen sowie häufig von Thrombozytenaggregaten verschlossene Kapillaren und Venen. In den geschwollenen Astrozytenfortsätzen intrazytoplasmatische granuläre Einschlüsse. An reaktiven Veränderungen finden sich wenige Leukozyten und jugendliche Makrophagen. Weiterhin stark verbreiterte Übergangszone. Im Vergleich zu den Kontrollen findet sich lediglich eine deutliche Verbreiterung der peritraumatischen Ödemzone und der Übergangszone.

2. Spätere Überlebenszeiten (2 - 8 Tage)

- a) Überlebenszeit 2 Tage: Kontrolle: Weiterhin
regressive Veränderungen (zentrale Blutung, konzentrische Nekrose und Weiterbestehen der Ödemzone). Bei den mit Mannit inoculierten Kontrolltieren zeigte sich eine deutliche Verbreiterung der peritraumatischen Ödemzone.

Hinsichtlich der reaktiven Veränderungen findet sich bei der Inokulation mit künstlichem Liquor ein mittelgradiger Gehalt an segmentierten Leukozyten und jugendlichen Makrophagen mit exzentrischem, gelapptem Kern und wenigen lichtoptisch leeren Zytoplasmavakuolen. Beim bloßen Stichtrauma und bei der Inokulation mit Mannit bestehen dagegen in beiden genannten Zonen schon mehrreihige Zellwälle aus jugendlichen und abgerundeten älteren Makrophagen mit zahlreichen kontrastdichten lysosomalen Einschlüssen und Erythrozytenbruchstücken. Daneben findet sich, insbesondere in der Ödemzone, eine Zellproliferation der Gefäßwand mit Mitosefiguren.

Angiografin:

Regressive Veränderungen: In der zentralen Stichkanalblutung Areale mit nicht anfärbbaren Erythrozytenaggregationen. Sowohl in der Nekrosezone als auch in der Ödemzone sich häufende perivaskuläre Blutungen, Plasma-Extravasate und durch Thrombozytenaggregate verschlossene Gefäßlumina. Zusätzlich fällt eine Gefäßdilatation und

eine kontrastdichte Insudation der Gefäßwand mit Verbreiterung von Basalmembranen auf. (Abb. 23 und 25)

An reaktiven Veränderungen findet sich ein geringgradiger Gehalt an disseminiert im nekrotischen Gewebe liegenden, segmentierten Leukozyten, jugendlichen Makrophagen und abgerundeten, älteren Abraumzellen.

Unterschiede zu den Kontrollen:

1. Verbreiterung der peritraumatischen Nekrose- und Ödemzonen.
2. Gefäßalterationen (Insudation, Plasmaextravasate, Kugelblutungen) bei ausgeprägter Dilation und fehlender Proliferation mesenchymaler Zellen der Gefäßwand.
3. Relativer Mangel an jugendlichen Abraumzellen.

b) Überlebenszeit 4 Tage:

Kontrolle: Bei den Kontrolltieren (Mannit, bloßes Trauma) treten in der Nekrose- und Ödemzone die reaktiven Veränderungen in den Vordergrund:

1. Abgrenzung der zentralen Blutung durch erste Fibroblasten.
2. Mehrreihiger Zellwall aus jugendlichen und abgerundeten, prall mit ingestiertem Material gefüllten Makrophagen.
3. Ausgeprägte Zellproliferation der Gefäßwände.
4. Erstes Auftreten von vermehrt fibrillenhaltigen Astrozytenfortsätzen.

Bei den mit Mannit inokulierten Tieren fiel eine verbreiterte Ödemzone mit großen, leeren extrazellulären Räumen und weiterbestehenden wasserhellen Astrozytenperikarya auf.

Angiografien: Es bestimmen weiterhin die regressiven Veränderungen (Nekrosezone und Zone des ausgeprägten peritraumatischen Ödems und die verbreiterte Übergangszone) das Bild. An reaktiven Veränderungen lassen sich lediglich ein mittelgradiger Gehalt an segmentierten

Leukozyten und wenigen abgerundeten, aber noch unvollständig mit ingestiertem Material gefüllten Makrophagen nachweisen.

Unterschiede zu den Kontrollen:

1. Quantitativer Mangel an jugendlichen und reifen Abräumzellen, wobei die letzteren in ihrer Entwicklungsgeschichte gestört erscheinen.
2. Fehlende Proliferation der Gefäße.

c) Überlebenszeit 6 Tage:

Kontrolle: Bei den Tieren mit bloßem Stichtrauma und Inokulation mit künstlichem Liquor ist der zentrale Stichkanal weitgehend von einem jungen Granulationsgewebe ausgefüllt (Gefäßsprossen, wandverbreiterte Gefäße, radiär gerichtete, fibrilläre Astroglia und dicht gepackte jugendliche und reife Abräumzellen. Zwischen den Maschen dieses retikulären Gewebes finden sich noch vereinzelte Reste von nekrotischem Neuropil.

Bei den mit Mannit inokulierten Tieren besteht das Stichkanalzentrums weiterhin aus Erythrozyten und Arealen von nekrotischem Neuropil. Die Abgrenzung zur ehemaligen Ödemzone besteht aus einreihigen Fibroblasten. Neben noch vorhandenen, großvolumigen, wasserhellen Astrozytenperikarya geringgradig überwiegender Gehalt an fibrillären Astrozytenfortsätzen und radiär eingestellten, wandverbreiterten Gefäßen und Gefäßsprossen.

Angiografien: Im Stichkanalzentrums Erythrozyten, untermischt mit einigen reifen, abgerundeten Makrophagen. In der anschließenden Ödemzone überwiegend wasserhelle, geschwollene Astrozytenperikarya, wenige Makrophagenvorstufen und geringgradig wandverbreiterte Gefäße und disseminiert auftretende Leukozyten. Daneben finden sich weiterhin durch Thrombozytenaggregate verschlossene venöse Gefäße.

Unterschiede zu den Kontrolltieren:

1. Weiterbestehen der zentralen Stichkanalblutung.
2. Weiterbestehen einer breiten peritraumatischen Ödemzone mit zahlreichen, wasserhellen Astrozytenperikarya.
3. Relativer Mangel an Abräumzellen.

Überlebenszeit 8 Tage:

Kontrolle: Neben Überwiegend mit Granulationsgewebe ausgefüllten Stichkanälen findet sich eine mit radiär angeordneten fibrillären Astrozytenfortsätzen und Gefäßneubildungen besetzte Zone. Die anschließende Übergangszone zeigt wenig Alterationen. Unterschiede zwischen bloßem Trauma und Mannit-Inokulation lassen sich nicht mehr feststellen.

Angiografin: Der zentrale Stichkanal ist weiterhin mit Erythrozyten, nekrotischem Neuropil und geringgradiger Menge an reifen Makrophagen ausgefüllt. Weiterbestehen der anschließenden Nekrosezone mit wenigen Makrophagenvorstufen sowie der Ödemzone mit verbreiterten wasserhellen Astrozytenfortsätzen. Übergang in eine breite Übergangszone mit noch ausgeprägten perivaskulären Ödemringen.

Die hauptsächlichsten Differenzen zu den Kontrolltieren bestehen in einem weiteren Vorhandensein von Nekrose- und Ödemzone bei fehlender Ausbildung von mesenchymalem Granulationsgewebe und fibrillärer Differenzierung der Astrozytenfortsätze.

3. Quant. Differenzen - bezogen auf Größe der Traumabezirke

Hinsichtlich der Breite der dem Stichkanalzentrums anliegenden Nekrosezone kann man bei den Kontrollen (K1 - K3) eine Abnahme gegen Ende des Beobachtungszeitraumes erkennen. Bei den Kontrastmitteltieren fehlt diese Tendenz (siehe Tab. 4).

Gleiches kann vom Ausmaß der peritraumatischen Ödemzone gesagt werden, wobei auch die absoluten Werte der verschiedenen Überlebenszeiten nach Kontrastmittelgabe signifikant erhöht sind (siehe Tab. 5).

Hinsichtlich der hypertonen Mannit-Lösung ist eine Verstärkung des peritraumatischen Ödems bei 2- und 4tägiger Überlebenszeit zu konstatieren. Bei späteren Zeiten schwinden die Unterschiede zu den anderen Kontrollgruppen.

Überlebenszeiten:

	1 h	6 h	24 h	2 Tage	4 Tage	6 Tage	8 Tage
Cortex			100	90	180	30	
Striatum	-	-	45	150	60	90	
ML			-	-	90	-	
Cortex			160	120	150	180	
Striatum	-	-	170	80	-	90	
ML			300	60	-	-	
Cortex				-	-	450	120
Striatum				100	150	600	30
ML				-	90	150	300
Cortex				150	90	225	75
Striatum				100	360	135	-
ML				-	-	-	150
Cortex				225	60	90	120
Striatum				150	120	210	160
ML				-	250	300	30

- = (nicht meßbare Präparate)

ML = Marklager

K1 = Injektion künstl. Liquor

K2 = Stichtrauma

K3 = Injektion 30 % Mannit

A1 = Angiografin®

A2 = Angiografin®

Tab. 4 Nekrosebreite:
(in mikro-meter)

Überlebenszeiten:

	1 h	6 h	24 h	2 Tage	4 Tage	6 Tage	8 Tage
Cortex	200	180	190	150	200	200	
K1 Striatum	60	210	200	450	60	120	
ML	50	60	-	-	150	-	
Cortex	300	150	650	300	375	330	
K1 Striatum	210	-	750	270	-	120	
ML	-	-	950	90	-	-	
Cortex				-	-	185	110
K2 Striatum				110	180	260	75
ML				-	75	90	210
Cortex				875	240	120	135
K3 Striatum				300	360	120	-
ML				900	-	-	60
Cortex				450	150	300	300
K2 Striatum				450	150	450	360
ML				-	180	600	150

- = (nicht meßbare Präparate)

ML = Marklager

K1 = Injektion künstl. Liquor

K2 = Stichtrauma

K3 = Injektion 30 % Mannit

A1 = Angiografín®

A2 = Angiografín®

Tab. 5. Ödembreite:
(in mikro-meter)

Diskussion

I. Trauma und zentralnervöses Gewebe

Vorbemerkung: Jede Schädigung eines Organs, die zu einem schnellen Gewebsuntergang führt, verläuft in zeitlich einander folgenden Stadien:

Nekrobiose

Manifeste Nekrose

Mesenchymale Proliferation und Nekroseabbau

Narbenbildung.

Abhängig von der Art der einwirkenden Noxe lassen sich in der akuten und subakuten Phase nach der Schädigung, morphologisch sehr differente Zustandsbilder beobachten:

Mechanisch penetrierende Energie: Zerstörung aller Bestandteile des Organs.

Elektrische und Strahlenenergie: Kolloidchemische Veränderungen, mesenchymale Schädigung.

Thermische Energie (Wärme- und Kältetrauma): Koagulationsnekrose.

Chemisch-toxische Einwirkung: Elektive Schädigung einzelner Organbestandteile (z.B. Leberparenchymzerfall bei Tetrachlorkohlenstoff - Gliaschädigung bei 6-AN(6-aminonicotinamid) -; und Dendritenschwellung bei Penicillinapplikation).

Die Besonderheiten der zentral-nervösen RepARATION bestehen in folgenden Punkten:

Fehlende Regeneration des funktionstragenden Parenchyms.

Deutlich verlangsamter Heilungsablauf (Mangel an umhüllenden und interstitiellen Mesenchym).

Mitbeteiligung der Neuroglia (Gewebe ektodermalen Ursprungs) an der Narbenbildung.

1) Alleiniges zentralnervöses Stichtrauma.

Zum Studium des Heilungsablaufs ist die Stich- und Punktionsverletzung des Gehirns oder des Rückenmarks wegen der methodischen Leichtigkeit besonders geeignet. DEL RIO-HORTEGA und PENFIELD (54) setzten verschieden große und tiefe Stichtraumen an Gehirnen von Kaninchen und Hunden und stellten bei Kombination von Anilinfärbungen und Metallimprägnationen folgendes Konzept der zerebralen Wundheilung auf:

Akute Phase (1. - 3. Tag): Im aus zerfetztem Nervengewebe und Blutungen bestehenden Traumazentrum erscheinen nach 12 Stunden die ersten, abgerundeten Mikrogliazellen; nach weiteren 12 Stunden hat sich an der Grenzzone zur peritraumatisch geschädigten Zone ein Wall aus sich mitotisch vermehrenden Abräumzellen gebildet. Neben typischen Mikrogliazellen, überwiegend Übergangsformen und Gitterzellen (Makrophagen).

Die Astroglia der inneren peritraumatischen Zone erleidet regressive Veränderungen (grobe Zytoplasmagranulationen) und geht zugrunde (Clasmatodendrose). Die Astroglia der peripheren peritraumatischen Zone bleibt in ihrer Kontinuität erhalten. Nach Zellschwellung und Ausbildung einer feinen Zytoplasmagranulierung tritt am 3. Tag nach dem Trauma eine amitotische Vermehrung (Gliarasen) und reaktive, intrazelluläre Fibrillenbildung auf.

Subakute Phase (4. - 12. Tag): Weitere Vermehrung und Einwanderung der Abräumzellen in die zentrale Nekrose und Blutung sowie in die peritraumatische Zone.

Chronische Phase 13. - 52. Tag): Einwachsen von fibrillären Astrozytenfortsätzen und Gefäßsprossen mit Kollagenfaserproduktion aus der peritraumatischen Zone zum ehemaligen Stichkanalzentrums, so daß eine radiäre Ausrichtung entsteht. Verkleinerung der ehemaligen Traumazone durch Kontraktion der glialen und mesenchymalen Elemente.

Dieser Ablauf der Wundheilung galt für tief penetrierende Verletzungen von kleinem Durchmesser (Punktionskanäle). Bei tiefen, großvolumigen und oberflächennahen Zerstörungen kam es zu anderen Abläufen:

Großvolumige Zerstörungen blieben nach der Nekroseabräumung hohl und mit Flüssigkeit gefüllt. Die Reaktion der Astrozyten in der peritraumatischen Zone war schwach und zeigte keinerlei Tendenz zur radiären Anordnung. Meningennahe Verletzungen dagegen zeigten einen stark beschleunigten Heilungsablauf: Schon am 4. Tag post traumatisationem kam es von den weichen Häuten zu einer Füllung des Gewebsdefektes mit kollagenem Bindegewebe und Gefäßen. Die Mitbeteiligung der Astroglia an der Narbenbildung war relativ gering.

Zwei Kriterien bestimmen somit den normalen Heilungsablauf des ZNS:

1. die Traumagröße,
2. die traumatisierte Struktur.

In Abhängigkeit von der Traumagröße kommt es entweder zum narbigen Gewebersatz oder zu cystischen Hohlraumbildungen. Oberflächennahe Verletzungen neigen zu einer schnellen, stabilen, überwiegend bindegewebigen Narbenbildung, Verletzungen von tiefer liegender weißer und grauer Substanz, zu einer längeren Zeit (bis zu 73 Tagen) in Anspruch nehmenden gliös-mesenchymalen Mischnarbe.

1928 berichteten FERRARO und DAVIDOFF (17) über das Verhalten der Oligodendrogliazellen nach cerebralem Trauma, bei Katzen in einem Zeitraum von 12 Stunden bis 60 Tagen. Bei Verwendung von Silberkarbonat-Imprägnationen und Gegenfärbung mit Fettponceau ließen sich intrazelluläre Lipoidgranula in Zellen, die in ihrer Form Oligodendrogliazellen entsprachen, nachweisen. Der Übergang dieser Zellen in typische Gitterzellen oder Makrophagen ließ die These einer Beteiligung der Oligodendroglia am Nekroseabbau aufkommen.

Die Frage nach der Herkunft der zentralnervösen Abraumzellen stand seither im Mittelpunkt des Interesses. Bei intravitaler Gabe von Farbstoffen (Trypanblau), die vom reticulo-endothelialen System des Körpers aufgenommen werden und nachfolgendem cerebralen Stichtrauma (60) konnten die Farbstoffgranula nur in den mesenchymalen Zellen des Traumbereiches nachgewiesen werden. Nach 3 - 4 Tagen in Blut-monozyten, Gefäßwandzellen und Mikrogliaübergangsformen, nach 7 Tagen in ausgereiften Makrophagen.

1943 berichten BAGGENSTOSS, KERNOHAN et al. (6) über den Heilungsablauf von Stichkanälen nach Ventrikelpunktion am Menschen über eine Zeitspanne von wenigen Stunden bis zu 7 Jahren. In der akuten Phase unterscheiden die Autoren zwischen einer zentralen Blutungs- und Nekrosezone und einer bis zu 2 mm breiten peritraumatischen Oedemzone. Diese zeichnet sich aus durch dilatierete Kapillaren mit Rhexisblutungen, Gefäßwandnekrosen mit Plasmaexsudationen, degenerativen Glia- und Nervenzellveränderungen sowie im Gewebe liegende Leukozyten und Monozyten mit Lipoidgranula.

Innerhalb des zweiten Tages nach dem Trauma erfolgt eine Zunahme der Leukozyten und der Intensität des peritraumatischen Oedems.

Nach drei Tagen Auftreten der ersten perivaskulären Fettkörnchenzellen bei noch nachweisbaren Leukozyten und gelegentlichen Mitosefiguren von Zellen unbekannter Identität.

Vom 4. bis 7. Tag post traumatisationem Auftreten von Gefäß- und Kapillarproliferaten, protoplasmatischer Astroglia und einer zahlenmäßigen Zunahme der reifen Makrophagen.

Vom 8. bis 10. Tag Zunahme der Gefäßproliferation und Auftauchen von Fibroblasten und Kollagen- und Retikulinfasern in radiärer Ausrichtung zum Wundzentrum, das mit

Abräumzellen gefüllt ist und von den mesenchymalen Elementen invadiert wird.

Am 12. bis 14. Tag ist der ehemalige Stichkanal und die peritraumatische Oedemzone durch ein aus Kapillaren und Fibroblasten mit Abräumzellen untermischtes Granulationsgewebe ersetzt. In der Folgezeit bis zu 58 Tagen ändert sich wenig am Zustandsbild. Zusammenfassend wird als Ursprung der Abräumzellen die Blutbahn (segmentierte Leukozyten, Monozyten) und die cerebrale Gefäßwand (Endothel, Adventitia) angesehen. Verglichen mit anderen Organen wird ein langsamer und kraftloser Ablauf der Wundheilung im ZNS konstatiert.

FIELD (18) konzentriert seine Untersuchung auf die Frühphase (0- 60 Stunden) des zerebralen Stichtraumas an Mäusen. Bei einer Kombination von Imprägnationen und Fettfärbungen werden nach 24 Stunden die ersten Gitterzellen (sog. pseudo-compound granular corpuscles) in der zentralen Blutungs- und Nekrosezone gefunden. Zur gleichen Zeit findet sich in der peritraumatischen Oedemzone aktivierte Mikroglia (Stäbchenzellen). Am 2. Tag kommt es zu einer beträchtlichen Steigerung der Zahl von sog. "pseudo comp. gran. corpuscles", deren Cytoplasmagranula sich jedoch noch in einem Prälipoidzustand befinden und Sudan-negativ verbleiben.

40 Stunden nach dem Trauma lassen sich die ersten Sudan-positiven Makrophagen nachweisen, nach 60 Stunden ist es zu einer zahlenmäßigen Steigerung dieser Zellen gekommen.

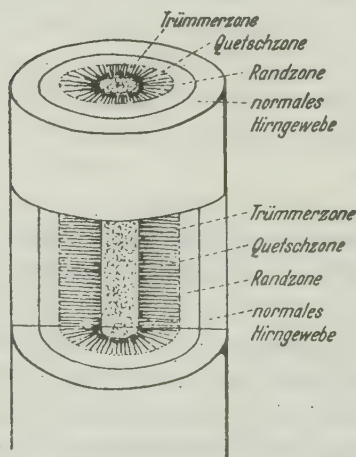
In einer vergleichbaren Untersuchung am Kaninchen (13) werden die Fettkörnchenzellen erst am 3. Tage nach dem cerebralen Trauma gesehen. Am 5. Tag kam es zu einem Höhepunkt der Tätigkeit der Abräumzellen unter starker Proliferation von Gefäßwandzellen, die zum Nekroseherd wandern und sich mit Vesikeln und Lipoidgranula anreichern. Die Unterschiede im zeitlichen Auftreten der Abräumzellen und in der Ähnlichkeit mit präexistente Zellelementen werden mit einem speziesabhängigen Faktor erklärt.

Die rein ultrastrukturellen Arbeiten SCHRÖDER, WECHSLER/NOACK, WOLF (64, 51) beschäftigen sich überwiegend mit dem morphologischen Substrat der durch das Trauma induzierten Volumenvermehrung des Gehirns. Es wird die schon nach 4 Minuten ausgebildete Einteilung in 4 unscharf begrenzte, konzentrische Zonen bestätigt:

1. Zentrale, desintegrierte Blutungs- und Trümmerzone.
2. Irreversibel geschädigte, noch integrierte Gewebszone.
3. Peritraumatische Oedemzone.
4. Übergangszone mit perikapillärem und perineuralem Astrozytenfortsatzödem.

Die Zone 2 wird im Verlauf des 1. Tages nach dem Trauma in die zentrale Trümmerzone einbezogen.

Eine formell abweichende Darstellung des Stichkanals und seiner Umgebung findet sich bei (43), wobei die inneren Anteile der Quetschzone, der Zone 2, die äußeren, der peritraumatischen Ödemzone und die Randzone, dem Übergangsgebiet, entsprechen.



Schematische Zoneneinteilung des zentralnervösen Stichtraumas. (aus dem Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Band 13, Teil 3, Seite 28)
Herausg.: Lubarsch O., Henke F., Rössle R., Springer Verl., Berlin, 1955.

Über die Narbenformation nach oberflächlichem Schnep-
 pertrauma am Rattenhirn (Zeitraum: 0 - 225 Tage) berichten
 SCHULTZ und PEASE (67). Am Beginn der akuten Phase
 (0 - 7 Tage) kommt es zu einem massenhaften Austritt
 von Leukozyten in das disintegrierte Gewebe und in die
 peritraumatische Oedemzone, die aus fragmentierten Glia-
 zellen und großen perivaskulären Räumen besteht. Nach
 48 Stunden treten transformierte, abgerundete Mikroglia-
 zellen auf, die Phagosomen mit Myelin, Lipoid und unbe-
 kannten Inhalt enthalten. Der Kern dieser Zellen hat
 eine deutlich exzentrische Lage, die juxtanukleäre Zyto-
 plasmazone ist frei von phagozytiertem Material, dafür
 reich an Golgi-Komplexen. Der Zytoplasmarand zeigt
 deutliche Membranausstülpungen, im Sinne von Pseudo-
 podien. Diese Zellform - mehr oder weniger mit Phagosomen
 gefüllt - dominiert bis zum 7. Tag nach dem Trauma.
 In der subakuten Phase (7. - 30. Tag) Beginn der meninge-
 alen Proliferation mit Einwanderung der Fibroblasten.
 Ausbildung einer Barriere aus Astrozytenfortsätzen und
 einer mesenchymal-gliösen Basalmembran. Für die Autoren
 auffallend waren Myelinabscheidungen an der Oberfläche
 von Astrocyten sowie die deutliche Vermehrung kleiner,
 bemerkter Nervenfasern in der subakuten Phase des Hei-
 lungsprozesses.

Weitere Aufschlüsse, insbesondere über den Nekroseabbau
 nach cerebralem Trauma erbrachte die Verwendung auto-
 radiographischer Untersuchungsmethoden. Durch Gabe von
 H-3-Thymidin lassen sich alle Zellen, die sich in einer
 prämitotischen Phase (DNS-Verdoppelung) befinden, er-
 fassen. ADRIAN und WALKER (2) fanden bei subcutaner
 H-3-Thymidingabe nach einem spinalen Stichtrauma in
 einem großen Umkreis radioaktivmarkierte Zellen.
 Dabei wurden die größten Proportionen der Mikroglia
 und unklassifizierten Zellen zugeordnet. Bei Tieren,
 denen das radioaktive Thymidin vor dem Trauma gegeben
 wurde, beschränkte sich die Verteilung der radioaktiven
 Zellen auf einen engen, traumanahen Bezirk im Umkreis von
 200 μ m. Diese waren mononuklear und ähnelten in keiner

Weise den Gliazellen des benachbarten Gewebes mit Ausnahme der aktivierten Mikroglia. Durch die Gabe des radioaktiven Thymidins vor dem Trauma wurde gleichzeitig eine Markierung des hämopoetischen Systems und der vom Knochenmark ausgeschwemmten weißen Blutzellen erreicht.

Der Gedanke der Beteiligung von weißen Blutzellen an Abräumvorgängen auch im ZNS wurde erstmals von STROEBE 1894 geäußert (zitiert nach 61).

Auch GLEES (61) beschreibt im 12 Stunden alten cerebralen Trauma eine große Ähnlichkeit der jugendlichen Abräumzellen mit großen Lymphozyten oder Monozyten des Blutes.

In einer ausführlichen Arbeit bekräftigen KONIGSMARK und SIDMAN (36) diese Ansicht. Bei Gabe von H-3-Thymidin vor dem cerebralen Trauma finden sich in den ersten 48 Stunden im Traumagebiet wenige radioaktive, polymorphkernige Leukozyten. Vom 3. bis 6. Tag kommt es zu einer Zunahme der radioaktiven Zellen, die aus reifen Makrophagen und zwei differenten Zellarten, die als deren Vorstufen angesehen werden, bestehen.

Eine Korrelation der Prozentsätze von markierten Leukozyten im Blut (Polymorphkernige, Monozyten, Lymphozyten) und markierten Zellen im Traumagebiet ergab eine deutliche Beziehung zur Zellgruppe der Monozyten. Bei radioaktiver Markierung nach dem Trauma fanden sich neben markierten hämatogenen Zellen auch in geringerem Umfang radioaktive Endothel- und Adventitiazellen kleinerer Gefäße in der peritraumatischen Zone.

Nach Kombination von Autoradiographie und ultrastruktu-
reller Untersuchung bekräftigen ^{auch/} KITAMURA, HATTORI et al. (35) die These von der alleinigen Herkunft der cerebralen Abräumzellen von den Blutmonozyten. Während am ersten Tag im Traumagebiet polymorphkernige Leukozyten vorherrschen, kommt es nach 48 Stunden zum Auftauchen von mononukleären Zellen im Zentrum der peritraumatischen Oedemzone und im

Übergangsgebiet. Diese Zellen werden auf Grund ultrastruktureller Ähnlichkeiten als transformierte Blutmonozyten angesehen. Nach 74 Stunden Zunahme der Übergangsformen und der reifen Makrophagen mit besonderer Anhäufung perivaskulär und perineuronal.

2) Cerebrales Stichtrauma und zusätzliche Gabe von pharmakologisch wirksamen Substanzen und Fremdstoffen.

Die Versuchsanordnung des cerebralen Stichtraumas kann durch Modifikation zur Beantwortung weiterer Fragestellungen benutzt werden:

1. Überprüfung von pharmakologisch wirksamen Substanzen bei direkter intracerebraler Injektion (Inoculation) dieser Verbindungen.
2. Überprüfung der Wirksamkeit von Substanzen, die die Proliferationskinetik von Geweben beeinflussen, bei dem Trauma vorangehender parenteraler Applikation.

Die intracerebrale Injektion von Substanzen, die auch sonst am zentralen und peripheren Nervensystem wirksam sind (Sympathico-, Parasympathico-Mimetika und Secalalkaloide) in das Gehirn von Mäusen, ergab eine Erniedrigung der motorischen Reizschwelle bei folgenden Verbindungen und Dosierungen:

Atropin (100,ug): Klonische Krämpfe;

Hexamethonium (10,ug), Adrenalin (1,ug), Amphetamin (100-200,ug): Erhöhter Tonus der quergestreiften Muskulatur (25).

Die Auswirkungen des α -Strahlers Thoriumdioxid, einem kolloidal gelöstem Röntgenkontrastmittel der frühen Periode, überprüften Alexander et al. (3) nach intracerebraler Inokulation der Substanz bei Hunden, über einen Zeitraum von 1-60 Tagen. 24 Std. post traumatizationem fanden sich freie Kontrastmittelpartikel im zerstörten Gewebe, in eingewanderten Makrophagen und in regressiv veränderten Astrozyten.

Nach 48 Stunden stellten sich perivaskuläre Ansammlungen von stark mit Kontrastmittelpartikeln beladenen Makrophagen ein; nach weiteren 24 Stunden konnten Kontrastmittelpartikel im Endothel dieser Gefäße nachgewiesen werden.

Nach 30 und 60 Tagen fand sich ein zystisch organisierter Stichkanal. Gleichartige Ergebnisse nach Inokulation von jodiertem Pflanzenöl und Olivenöl bestätigten die

Autoren in der Ansicht, daß das verwendete kolloidale Kontrastmittel wie ein gewöhnlicher Fremdkörper vom cerebralen Abraumsystem entfernt wird und keinerlei zusätzliche Gewebsschädigung verursacht.

3) Stichtrauma bei Cortison und Piromen[®]:

Bei einem cerebralen Stichtrauma mit vorangehender systemischer Medikation von Cortison (18) und des Bakterienpolysacharids Piromen[®] (11) ergab sich im ersteren Falle eine verzögerte Aktivierung der Abraumzellen und eine verlangsamte Aufnahme und Abbau von nekrotischem Material. Piromen[®] verursachte nach einem initialen Stimulations-effekt auf alle proliferierende Zellen im Traumagebiet eine Depression der normalen Makrophagen-, Fibroblasten- und Astrozytenaktivität. Im Endresultat resultierte ein zell- und faserarmes, stark poröses Narbengewebe, das der Regeneration von Nervenzellfortsätzen weniger Widerstand entgegensetzte. Die diphasische Reaktion der initialen zahlenmäßigen Vermehrung von Makrophagen, Gefäßmesenchym und Astroglia, gefolgt von einer starken Hemmung der spezifischen Leistung dieser Zellen, wird als Eigenschaft des Bakterienpolysacharids registriert.

4) Laesionen durch Penicillin und Quabain:

Eine weitere Verbindung, die ein typisches Laesionsmuster auslöste, war das Penicillin. (52) Nach lokaler Applikation auf die Hirnoberfläche von Katzen kam es zu anhaltenden corticalen Paroxysmen. Das morphologische Substrat bestand in einer spongiösen Auflockerung des Neuropils und Nervenzellpyknose in den oberen Rindenschichten. Der Gewebsauflockerung lag eine generalisierte Schwellung der Dendriten zugrunde. Kontrolltiere, deren Gehirnoberfläche hypertotonischer Sucrose oder einem Streptokokkenexotoxin ausgesetzt war, entwickelten keine Krampfpotentiale und Dendritenschwellung. Ein spezifischer Effekt auf die Dendritenmembran und die morphologische Ähnlichkeit mit dem Laesionsmuster von Quabain

(Hemmstoff der Natrium-, Kalium-ATPase) wird hervor-
gehoben. Eine Inhibition des aktiven Ionentransports
an der neuronalen Zellmembran mit intracell. Na^+ -akku-
mulation, erhöhter Acetylcholinfreisetzung und Eflux
von K^+ - Ionen in den EZR* wird als letztliche Ursache
der epileptogenen Wirkung von Penicillin und Ouabain
angenommen. (52, 68). Ob ein ähnlicher Vorgang bei
der Kontrastmittel-Toxizität eine Rolle spielt,
bleibt zu hinterfragen.

*
(EZR = Extrazellulärer Raum)

II.) Methodische Fehlermöglichkeiten.

Stichtrauma:

In den experimentellen Arbeiten zum Studium der Wundheilung des ZNS wurde das Trauma entweder manuell durch Punktionsnadeln, gebogene Häkchen, Skalpellspitzen oder durch federgetriebene Lanzetten eines handelsüblichen Schnepfers zur Kapillarblutgewinnung, gesetzt. Das letztere Verfahren gewährleistet zwar einen hohen Grad an Standardisierung hinsichtlich der Traumagröße, es können jedoch nur oberflächennahe Bezirke des ZNS untersucht werden. Zur Applikation von Substanzen in tiefere Strukturen eignet sich die Punktion des Gehirns mittels einer dünnen Kanüle (Durchmesser: 0,30 mm) einer Tuberkulinspritze. Der Nachteil der manuellen Punktion besteht darin, daß Punktionsrichtung, Punktionsgeschwindigkeit und die dabei erzeugte Kompressionswelle im Hirngewebe nicht genau definierbar sind. Diese Nachteile wurden in Kauf genommen, da die Fragestellung nicht so sehr auf das Ausmaß der traumatischen Veränderung, sondern auf die Reaktion des Hirngewebes auf die Inokulation des Röntgenkontrastmittels gerichtet war. Trotzdem wurde versucht, die bei der hier angewandten manuellen Punktionstechnik nicht vermeidbaren Größenunterschiede der Trauma Bezirke dadurch zu relativieren, daß nur in ihrer Größe vergleichbare Stichtraumen bei Kontroll- und Versuchstier gegenüber gestellt wurden.

Injektionsflüssigkeit:

Die Injektion von Flüssigkeiten in ein Gewebe führt zu einem partiellen Rückfluß aus dem Stichkanal. Das Einfließen in den basalen Subarachnoidalraum konnte durch Retraktion der Punktionskanüle nach dorsal vermieden werden, nicht jedoch der Austritt in den Liquorraum im Bereich der Hemisphärenoberfläche. Die in der 2. Versuchsserie durchgeführte Abdichtung der Trepanationsöffnung durch Knochenwachs führte zu einer Erhöhung

der im intracraniellen Raum verbleibenden Injektatmenge. Hiermit war jedoch zwangsläufig eine Erhöhung der unerwünschten pharmakologischen Wirkungen des Injektats verbunden; in diesem Falle die Auslösung von tonisch-klonischen Krämpfen der Versuchstiere nach der Injektion des wasserlöslichen Kontrastmittels. Die Konvulsionen führten, unbehandelt, innerhalb von 10-60 Min. zum vorzeitigen Tod der Versuchstiere im Status epilepticus. Die gewählten Überlebenszeiten konnten deshalb nur durch hochdosierte prae- und postoperative Medikation von antikonvulsiven Substanzen realisiert werden. (Siehe Methodik)

III. Befundanalyse

a) Kontrolltiere

Ein Vergleich der 3 Kontrollgruppen (Inokulation mit künstlichem Liquor, bloßes Stichtrauma, Inokulation mit 30%igem Mannit) läßt folgende Aussagen zu:

1. Im Ablauf des bloßen Stichtraumas und des Stichtraumas bei zusätzlicher Inokulation von künstlichem Liquor fand sich kein Unterschied.

2. Die Inokulation einer 5-6fach hyperosmolaren Lösung (30%iges Mannit) scheint eine vorübergehende, geringgradige zeitliche Verzögerung der mesenchymalen und glialen Reparationsvorgänge zu verursachen, ohne daß qualitative Unterschiede deutlich werden. So war z.B. am 6. Tage nach der Mannit-Inoculation die Gefäßwandproliferation und die Makrophagenquantität geringer als nach Inokulation blut-isotoner Flüssigkeit. Am 8. Tag nach dem Trauma war der Reparationsstand jedoch identisch mit dem bloßen Stichtrauma. (siehe Abb.48)

b) Kontrastmitteltiere

Grobe morphologische Alterationen, wie Größenzunahme der zentralen Blutungshöhle und flächenmäßige Erweiterung des Trauma bezirktes (Breite der Quetschzone unter Zunahme der Zellschädigung von Glia und Nervenzellen) konnten, bei den mit Kontrastmittel inokulierten Tieren, nicht festgestellt werden.

Dies widerspricht zunächst der hinlänglich bekannten - auch in dieser Versuchsreihe offenbar gewordenen - funktionellen Toxizität der wasserlöslichen Kontrastmittel. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß

- a) nicht jede funktionelle Störung morphologisch faßbar ist, und daß

in der akuten Traumaphase

- b) auf Grund der angewandten Methodik eine evtl. kontrastmittel-spezifische Wirkung in den akuten Phasen von den allein traumatisch bedingten Veränderungen verdeckt wurde.

Diese Einschränkung gilt nicht für den späteren subakuten posttraumatischen Ablauf, mit Überwiegen der reparativen Vorgänge.

Beim Vergleich später Traumaphasen von Kontrollen und Kontrastmittel-inokulierten Tieren wurden zunächst der Traumbereich als Ganzes, dann die relevanten Kompartimente des ZNS einzelnen betrachtet:

Der auffälligste Befund nach Kontrastmittelgabe, war die fehlende Nekroseabräumung und Nekroseorganisation mit dem Bestehenbleiben der 4 genannten Zonen (zentrale Blutungs- und Nekrosezone, peritraumatische Ödemzone und Übergangszone) bis zum Ende der Beobachtungszeit.

Zwei Strukturen des Traumbereiches zeigten eine deutliche Beeinflussung:

1. Die Gefäßwand,
2. Das System der Abräumzellen.

Zu 1) Die regressiven Gefäßveränderungen in Trümmer- und Quetschzone (Stase, Thrombosen, Angionekrosen unter Homogenisierung, Verquellung und Infiltration der Gefäßwand, Plasma- und Erythrozyten-Extravasation und Bildung von intraplasmatischen Granula in Perizyten) waren bei Kontroll- und Kontrastmitteltieren nachweisbar. Jedoch folgte dem Kontrastmittelzusatz, eine Steigerung der regressiven Veränderungen in quantitativer und qualitativer Hinsicht sowie eine Zunahme in zeitlicher Dauer. Nur nach Angiografin-Zusatz trat eine auffällige Verdichtung und Verbreiterung der Gefäßbasalmembranen auf, verbunden mit Anreicherung einer elektronendichten Substanz im erweiterten perivaskulären Extracellulärraum. (siehe Abb. 6, 7, 19, 20, 23 und 25)

Der Beginn der für die Reparationsphase wichtigen Gefäßwandproliferation (Endothelzellen, Perizyten und Adventitiazellen) konnte bei Kontrastmittelzusatz am 6. Tage nach dem Stichtrauma erstmals festgestellt werden. Die Streitfrage, ob es sich hierbei um eine Vermehrung von ortsständigen Zellen oder um penetrierende Blutzellen (Monozyten) handelt, kann nicht entschieden werden, obwohl die morphologischen Ähnlichkeiten zwischen endothelhaftenden oder in der Gefäßwand liegenden mononukleären Elementen, mit jenseits der Basalmembran liegenden jugendlichen Makrophagen, nicht von der Hand zu weisen war.

Zu 2) Die Verspätung des Auftretens und die quantitative Verminderung der Zahl von Makrophagenvorstufen und reiferen Abräumzellen könnte eine Konsequenz dieser mangelhaften Bereitstellung von mesenchymalen Zellen aus dem Blut und der Gefäßwand darstellen. Neben einem quantitativen Mangel an der Bereitstellung von Abräumzellen fanden sich auch Unterschiede in der Ingestion und Digestionsfähigkeit von Nekroseparkeln und Blutbestandteilen. Das Vorhandensein der zentralen Blutung und Trümmerzone sowie der konzentrischen kompakten Nekrosezone auch noch am 8. Tage nach dem Trauma ist hierfür ein deutlicher Hinweis. Bei der Betrachtung der intrazellulären Vorgänge läßt sich bei einer Gegenüberstellung von gleichalten Abräumzellen bei Kontroll- und Kontrastmitteltier folgendes verdeutlichen:

Morphologie der Abraumzellen in der Stichkanalumgebung:

Kontrolltier

Zahlreiche Makrophagen mit Lysosomen, Erythrozytenbruchstücke und Myelinfiguren sowie Phagosomen feingranulären Inhalts im Zellzytoplasma. Multiple pseudopodienartige Zellfortsätze. (Abb. 8, 15, 16)

Neben jugendlichen Makrophagen in gleichem Ausmaß Ältere, rundovale Abraumzellen mit Lysosomen, Residualkörperchen, Myelinfiguren und exzentrisch liegenden Kernen. (Abb. 26, 28)

Höhepunkt der Makrophagenaktivität. In der ehemaligen Nekrosezone Ausbildung eines Walls aus aktiven Abraumzellen mit reichlichem Gehalt an Lysosomen, Residualkörpern und Pseudopodien. In den Spalträumen vereinzelte, langgestreckte Zellelemente, die an Fibroblasten erinnern. (Abb. 36, 37)

Im dichten oder durch Fibroblastenzüge aufgelockerten Granulationsgewebe noch vereinzelt Makrophagen mit ausgeprägtem Gehalt an Residualkörperchen. (Abb. 43 - 47)

Kontrastmitteltier

2 Tage

Nekrotisches Neuropil, destruierte Markscheiden bei fehlenden Abraumzellen. (Abb. 22)

4 Tage

Wenige, alteriert erscheinende Abraumzellen mit fehlenden Pseudopodien schlecht abgrenzbarer Zelloberfläche und abundanten, oft sichtbar den gesamten Zelleib ausfüllendem Ingestionsmaterial. Schwach ausgeprägte Neumobilisierung jugendlicher Makrophagen. (Abb. 33)

6 Tage

In der weiterbestehenden Nekrosezone verzögertes Auftreten von Makrophagenkomplexen mit mäßigem Gehalt an Myelinfiguren und Lysosomen bei nur geringgradig ausgebildeten Pseudopodien und unscharfen Cytoplasmagrenzen. An anderen Zellen umschlingen sich diese Pseudopodien zwiebel-schalenartig bei fehlender Neigung, nekrotisches Material zu phagozytieren. (Abb. 41, 42)

8 Tage

Weiterhin große Mengen nicht abgeräumten Materials und Erythrozyten. Die wenigen vorhandenen Abraumzellen sind regressiv verändert bei ausgeprägter Neigung zur konzentrischen Verschlingung der Pseudopodien und Nichtbeachtung der benachbarten nekrotischen Substanzen. (Abb. 52, 53)

Der Nachweis des KM - spezifischen Schädigungsmuster am zentral-nervösen Gewebe, konnte somit nur für die reparative Funktion der mesenchymalen Bestandteile erbracht werden. Die Morphologie der Wirkung auf nervöse Strukturen, auf die Makroglia und die Schrankenfunktion bzw. Hämodynamik des cerebralen Gefäßsystem (Endothel, Basalmembran, Bluthirnschranke) ist weiterhin unklar. Für diese Aufgabe empfehlen sich zusätzliche Methoden und veränderte Techniken:

1. Raster- und Transmissions-Elektronenmikroskopie kombiniert mit Autoradiographie.
2. Standardisiertes Stichtrauma und Verwendung von KM-Pellets.
3. Lokale Applikation von KM in Pasten - oder Pellet-Form auf die Hirnoberfläche.
4. Intraventrikuläre Injektion von markiertem KM und seine Wirkung auf die Ventrikelwand und den EZR.
5. Carotis-Injektion und Veränderungen des Endothels (balloons, craters) und der Bluthirnschranke (Peroxydase-Tracer).

Zusammenfassung:

Im Rahmen einer tierexperimentiellen Arbeit wurde geprüft, ob die Neurotoxizität wasserlöslicher Röntgenkontrastmittel auch zu morphologisch nachweisbaren Gewebsalterationen führt. 40 junge, männliche Albino-Ratten erhielten nach frontaler Kalottentrepantation ein Kontrastmittel (Methylglukamin-Diatrizoat, Angiografin®) in einen cerebralen Stichkanal injiziert. Nach unterschiedlichen Überlebenszeiten (1 Stunde bis 8 Tage) wurde das dem Stichkanal benachbarte Gewebe licht- und elektronenoptisch untersucht. 56 Kontrolltiere erhielten entweder ein bloßes Stichtrauma oder zusätzliche Injektionen von künstlichem Liquor und 30 %iger Mannitlösung. Letzteres sollte die Frage beantworten, welche Gewebsirritationen allein durch die Hypertonizität einer Lösung verursacht werden.

Die Kontrastmittelgabe provozierte in funktioneller Hinsicht, starke motorische Reizerscheinungen, bis hin zum Status epilepticus. Morphologisch konnten sichere Gewebs- und Zellalterationen erst in der subakuten Traumaphase (2-8 Tage nach der intracerebralen Injektion) festgestellt werden. Diese bestanden in:

- a) einer komplexen Schädigung der Gefäßwand bei ausgeprägter Extravasation von Blutbestandteilen und in Mikrozirkulationsstörungen in Form von Thrombozytenaggregaten und No reflow-Phänomen,
- b) einer verminderten und zeitlich verspäteten Stimulation des Makrophagensystems und der Fibroblastenaktivität,
- c) einer gestörten Digestion incorporierter Materialien, die letztlich zur Bildung atypischer Abräumzellen führte.

Aus diesen Befunden kann man den Schluß ziehen, daß die Kontrastmittelgabe - über die funktionell faßbare Primärläsion hinaus - zu Gewebsalterationen im Sinne einer Gefäßwandläsion und einer verlangsamten Nekroseabräumung und Nekroseorganisation führt. Es muß deshalb auch in der klinischen Praxis mit Organschädigungen nach Kontrastmittelgebrauch gerechnet werden.

Literatur

- 1 Abbott K.H. et al.: J. of Neurosurg., Vol. 9 (1952) 258-273
Clinical complications of cerebral Angiography
- 2 Adrian E.K., Walker B.E.: J. of Neuropath. and exp. Neurol. 21 (1962) 597-609
Incorporation of Thymidin H3 by cells in normal and injured mouse spinal cord.
- 3 Alexander L. et al.: Arch. Neurol. and Psychiatry (1934) 1143 - 1158
Colloidal Thorium Dioxide
- 4 Andreussi L. et al.: Neuroradiology 8 (1974) 25-38
Ventriculography with water soluble contrast in the diagnosis of Post.Fossa Tumors
- 5 Aquino-Cias J. et al.: Arch.Int. Pharmacodyn. 168 (1967) 352-365.
Effects of Strophantine and Quabain on cortical after-discharges
- 6 Baggenstoss A.H. et al.: Am. J. of Clin.Path. 13 (1943) 333-348
The healing process in wounds of the brain.
- 7 Björk L. et al.: Am. J. of Roentgen., Vol. 107, No.3 (1969) 637-640
Clinical experience with a new type of contrast medium in carotid arteriography
- 8 Blaschke T.F., Melmon K.L.: Rational Drug Therapy Vol. 17, No.10 (1973), 1166 - 1170
Clinical importance of the pharmacologic effects of radiopaque dyes
- 9 Bonati F. et al.: Röntgenkontrastmittel, Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.) 15 (1965) 222-229
- 10 Broman T., Olsson O.: Acta Radiol. Vol. 30 (1948) 326-341
An experimental investigation on the effect of arteriography with Perabrochil on the brain
- 11 v.Cramon D.: Acta neuropath. (Berl.) 31 (1975) 219-227
Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchung nach Anwendung der Bacterienpolysaccharides Piromen
- 12 Crawford E.S. et al.: Surg. Gynaecology and Obstetrics, 104 (1957) 129.
Complications of Aortography
- 13 Dublin W.B.: Amer. J.Clin.Path. 15 (1945) 228.
Histogenesis of compound granular corpuscles in response to cerebral trauma
- 8a Bloor B.M., Wrenn F.R., Margolis G.,:
J. of Neurosurg. 8, (1951), 585-594
An experiment.evaluation of certain contrast media

- 14 Dunsmore R. et al.: J. of Neurosurg. Vol. 8 (1951) 110
Complications of angiography
- 15 Efsen F.: Acta Radiol. Vol. 4 (1966) 47. Spinal cord lesion
as a complication of abdominal aortography
- 16 Evensen A., Skälpe I.O.: Investigative Radiol. 6 (1971) 299-303
Cell injury and cell regeneration in selective renal
arteriography in rabbits
- 17 Ferraro A., Davidoff L.M.: Arch. of Pathology Vol. 6 (1928) 1030
The reaction of the oligodendroglia to injury of brain -1053
- 18 Field E.J.: J. of Neuropath. and exp. Neurology 16 (1957) 48-56
Histogenesis of compound granular corpuscles in the mouse
brain after trauma -1021
- 19 Fischer H.W., Cornell St.H.: Radiology Vol. 85 No.6 (1965) 1013.
The toxicity of the Sodium and Methylglucamine Salt of
Diatrizoate, Iothalamate and Metrizoate
- 20 Fischer H.W.: Radiology 91 (1968) 66-73
Haemodynamic reactions to angiographic media
- 21 Foltz E.L. et al.: J. of Neurosurg. Vol. 9 (1952) 68-82
The effects of intracarotid Diodrast
- 22 Gonsette R., André-Balisaux G.: Acta Radiol. Vol. 8, Fasc.6
(1969) 535-546 Etud. de la tolerance des capillaires
cerebraux pour une nouvelle substance de contraste (sels
de l'acide ioxitalamique)
- 23 Gonsette R., André-Balisaux G.: J. de Radiologie et Electroradiologie,
Tome 51, No.1-2 (1970), 19-46 Etude experimental et clinique
de quelques produits de contraste d'
- 24 Gonsette R.: Clinical Radiology Vol. 12 No. 1 (1971) 44-56
An experimental and clinical assessment of a new medium
Dimer X
- 25 Haley F.J., McCormick W.G.: Brit.J.Pharmacol.12 (1957) 12-15
Pharmacological effects produced by intracerebral injection
of drugs in the conscious mouse
- 26 Harrington G.J., Wiedemann M.P.: Radiology 84 (1965) 1108-1111
The effect of contrast media on endothelial Permeability
- 27 Hilal S.K.: Investigative Radiology Vol. 5 No.6 (1970) 458
Trends in preparation of new angiographic contrast media
- 28 Irtam L.: Acta Radiol. Vol.14 (1973) Diagnosis 647 - 655
Side effects of water soluble contrast media in lumbar
myelography

- 29 Irstam L., Rosencrantz M.: Acta Radiol. Vol.14 (1973)
Diagnosis S.497. Water soluble contrast media and adhesive arachnoiditis
- 30 Jakobsen J.K.: Acta path. microbiol. scand., Section A 81, 3,
(1973) 323. On the side effects of contrast media for myelography
- 31 Jeppson P.G., Olin T.: Acta Radiol. Diagnosis Vol.10 (1970) 17 - 34
Neurotoxicity of Roentgen contrast media
- 32 Karadayi A. et al.: Neurochirurgia 16 (1973) 59-62.
Rupture of an intracranial aneurysm with ventricular opacification during angiography
- 33 Kormano M., Härkönen M.: Invest. Radiology No.2 (1973) 68 -71
Inhibition of human blood Cholinesterase activity by some contrast media
- 34 Killen D.A., Foster J.H.: Surgery 59 (1966) 909. Spinal cord injury as a complication of contrast angiography
- 35 Kitamura T., Hattori H., Fujita S.: J. Neuropath. exp. Neurol. 31 (1972) 502. Autoradiographic studies on histogenesis of brain macrophages in the mouse
- 36 Königsmark B.W., Sidman R.L.: J. Neuropath. exp. Neurol. 25 (1966), 643-648. Origin of brain macrophages in the mouse
- 37 Kristiansen K., Cammermeyer J.: Acta Radiol. Vol.23, Fasc.2, No.132 (1942) 113-130. Tolerance of cerebral blood vessels to a contrast medium of the diodrast group
- 38 Kutt H. et al.: Acta Radiol. Vol.5 Diagnosis (1966), 276-289
Possible mechanisms of complications of Angiography
- 39 Lang E.: Acta Radiol. Vol.5, Diagnosis (1966). Complications of direct and indirect angiography of brachiocephalic vessels, 296-307
- 65
- 40 Lasser E.C.: Radiology 91 (1968) 63. Basic mechanisms of contrast media reactions
- 41 Lasser E.C. et al.: Radiology 100, 3 (1971) 683.
Histamine release by contrast media
- 42 Lasser E.C. et al.: Radiology 110 (1974) 49 -59
An experimental basis for Histamine release in contrast media reactions
- 43 Link K., Schleussing H.: Hdb. der spez. path. Anatomie und Histologie Bd.13, T.3, S.28. Hrg. Lubarsch O., Henke F., Rössle R., Springer Verl. Berlin, 1955
- 43a Lundervold A., Eugeset A.,
Acta Radiol. Suppl. 270, (1967), 87-98
Polygraphic recordings of EEG, ECG and blood pressure during cerebral angiography with Isopaque B.

- 44 Marc J.A. et al.: Neuroradiology 5 (1973) 184-186. Intra-ventricular bleeding from cerebral aneurysmal rupture
- 45 Margolis G. et al.: J. of Neurosurg. 16 (1959) 390
Contrast medium injury to the spinal cord -565
- 46 Mc Alister W.H. et al.: Radiology 104 (1972) 563. The histologic effects of 30% Cystokon, Eypaque 25% and Renografin 30 in the bladder -586
- 47 Mc Clennan et al., Radiology 105 (1972) 383. Overdose at excretory urography: Toxic cause of death
- 48 Mc Dowell F., Kutt H.: Complications of angiography, in Cerebral Vascular Disease, Grune and Stratton, New York, 1965, 18 - 25
- 49 Melartin E. et al. Investigative Radiology, Vol.5, No.1 (1970) 13-21. Neurotoxicity of Iothalamates and Diatrizoates I
- 50 Murphy D.J.: Neurology Vol.23 (1973) 926. Cerebrovascular permeability after MG-iothalamat administration
- 51 Noack W. et al.: Acta Neuropath.(Berl.) 19 (1971) 249-264. Über die akuten Veränderungen im Parietalcortex der Ratte nach spitzem Trauma
- 52 Okada K. et al.: J. of Neuropath. exp. Neurol. Vol.30 (1971) 337³⁵³ Ultrastructure of Penicillin induced epileptogenic lesion of the cerebral cortex in cats
- 53 Oppenheimer M.J. et al.: Amer. J. of Roentgen. Vol.84 No.5 (1960) 929. Extravasation of contrast medium as criterion of cardiac necrosis
- 54 Rio-Hortega P., Penfield W.: Bulletin of the John Hopkins Hospital 41 (1927) 278. Cerebral cicatrix
- 55 Read R.C. et al.: Circulation Research Vol.8 (1960) 538 -548 Vascular effects of hypertonic solutions
- 56 Rockoff S.D. et al.: Investigative Radiology: 5, 6 (1970) 503. Mast-cell Histamine release (in vitro) by Sodium salts of contrast medium
- 57 Rockoff S.D. et al.: Investigative Radiology 6, 3 (1971) 186 - 190 In vitro mast cell Histamine release by MG-salts
- 58 Rockoff S.D. et al.: Investigative Radiology 7, 3 (1972) 177 - 181 Comparison of in vitro mast-cell Histamine release by Sodium and MG-salts

- 59 Rowbotham G.F. et al.: J. of Neurosurg. Vol.10 (1953) 602 -607
Technique and dangers of cerebral Angiography.
- 60 Russell D.S.: Amer.J. Path. 5 (1929) 451. Intravital
-457
staining of microglia with trypan blue
- 61 Russell G.V.: Texas Rep.exp. Biol. 20 (1962) 338 -351
The compound granular corpuscle or glittercell. A review ...
- 62 Scheinberg P.: Cerebral vascular disease. Grune and Stratton,
New York, 1966. Practical aspects of complications of
angiography, 27- 31
- 63 Schmidt H.W.: Acta Radiol., Vol.44 (1954) 100. The behaviour
-108
of the pial vessels during and after the intracarotid
injection of roentgen contrastmedia
- 64 Schröder J.M., Wechsler W.: Acta Neuropath. 5 (1965) 82-111.
Ödem und Nekrose in der grauen und weißen Substanz beim
exp. Hirntrauma.
- 65 Siqueira E.B., Arumugasamy N.: Neurochirurgia 5 (1972),173-177
Positive Contrast Ventriculography
- 66 Smith R.A. et al.: J. of Neurosurg., Vol.8 (1951) 556 -563
Experimental evaluation of cerebral angiography
- 67 Schultz R.L., Pease D.C.: J. of Neuropath. and exp.Neurology
Vol.35 No.5 (1959) 1017-1041. Cicatrix formation in rat
cerebral cortex
- 68 Tanaka R.: Brain and Nerve (Jap.) 21 (1969) 853-864.
Microscopic study of Onabain induced edematous brain
- 69 Thierry A. et al. Neuroradiology 5 (1975) 178-180.
Contrast media extravasation in traumatic intracerebral
haematoma
- 70 Tönnis W., Schiefer W.: Fortschr. d. Neurologie u. Psych.,
H.6 (1958) 265-300. Die Komplikationen bei Angiographie
der Hirngefäße
- 71 Tuohimaa P.J., Melartin E.: Invest. Radiology, Vol.5, No.1
(1970) 22. Neurotoxicity of Iothalamates and Diatri-
zoates II
- 72 Weatherall M.: The Brit.J. of Radiology, Vol.15, No.173
(1942) 129-137. Pharmacological actions of some contrast
media and a comparison of their merits
- 73 Whetsell W.O., Lockard I.: J. of Neuropath (1966)
Vol.25; 2, 283-295
Responses to intracarotid Hypaque® in rabbits
with and without dextran
- 74 Wolpert S.M., Schatzki S.C.: Radiology 102 (1972) 83-85
Extravasation of contrast material in the basal ganglia

B I L D T E I L :

(Die Vergrößerungsangaben sind Endvergrößerungen)

Verwendete Abkürzungen:

ÜZ	=	Überlebenszeit
Kontrolle 1	=	Kontrollinjektion mit künstlichem Liquor
Kontrolle 2	=	Stichtrauma allein, mit Trepanationsverschluß
Kontrolle 3	=	Kontrollinjektion mit Mannit-Lösung, mit Trepanationsverschluß
Angiografin 1	=	Kontrastmittelinjektion
Angiografin 2	=	Kontrastmittelinjektion mit Trepanationsverschluß
T	=	lfd.Nummer des Tierexperiments
B	=	lfd.Nummer des in Kunststoff eingebetteten Gewebes (Block)

Inhalt:	1 Stunde	Überlebenszeit	Seite 1
	24 Stunden	"	2 - 4
	2 Tage	"	5 - 11
	4 Tage	"	12 - 15
	6 Tage	"	16 - 19
	8 Tage	"	20 - 25

1 Stunde (ÜZ)

K 2, T 439



Abb. 1:

Perfusionsfixiertes
Rattenhirn mit
re. frontalem Stich-
kanal und umschrie-
bener Blutung.
Horizontale La-
mellierung.

Vergr. 3-fach

(siehe Textteil S.30)

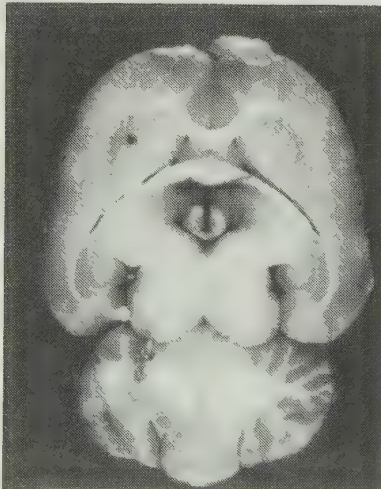
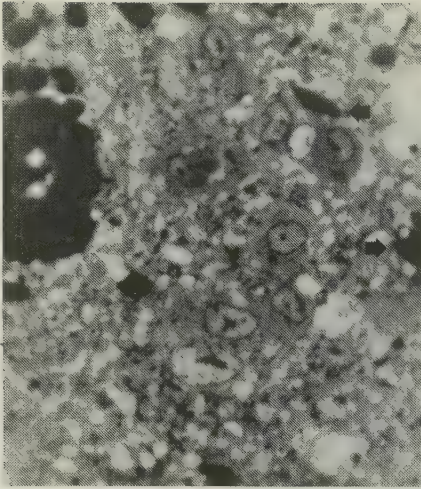


Abb. 2:

Wie oben.
Stichkanal mit zen-
traler Blutung im
Striatum.

Vergr. 5-fach



24 Stunden (ÜZ)

Kontrolle 1

Abb. 3: B 285/72

Semidünnschnitt, Giemsa
gefärbt. Striatum.
Ausschnitt zentrale
Stichkanalblutung -
Quetschzone mit Makro-
phagenvorstufen und
segmentierten Granulo-
zyten. (Pfeile)

Vergr. 1155-fach.
Öl-immersion

24 Stunden (ÜZ)

K 1

Abb. 4: B 287/72

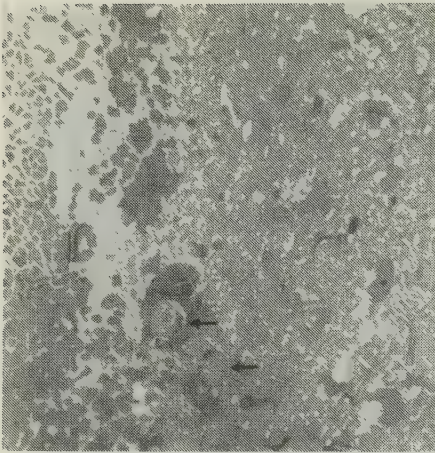
Ultradünnschnitt.
Striatum. Grenze zen-
trale Blutung zur
Quetschzone. Capillaren
mit unterschiedlich
stark beladenen Ab-
räumzellen. (Pfeile)

Vergr. 1470-fach

Abb. 5: B 287/72

Ultradünnschnitt.
Striatum. Segmentier-
ter Granulozyt mit
granulärem, osmio-
philem Material in
peritraumatischer
Ödemzone.

Vergr. 26500-fach



24 Stunden (ÜZ)

Angiografín 1

Abb. 6: B 284/72

Semidünnschnitt,
Giemsa gefärbt.
Cortex. Ausschnitt
zentrale Blutung,
Quetsch- und Ödem-
zone mit verschlosse-
nen Gefäßen. (Pfeile)

Vergr. 460-fach

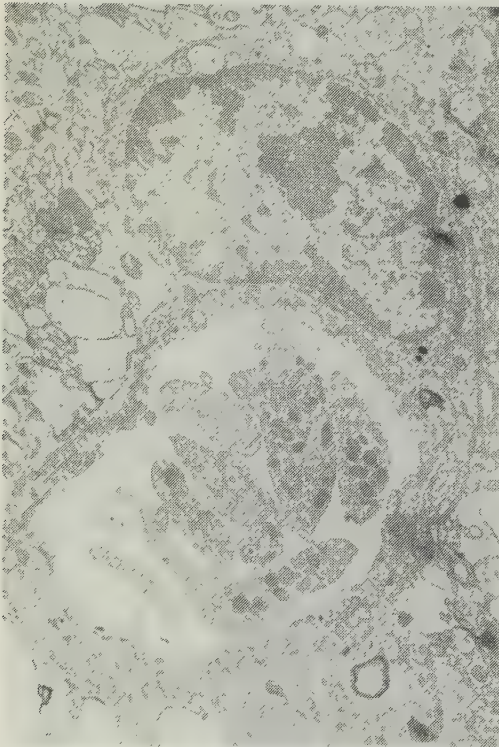
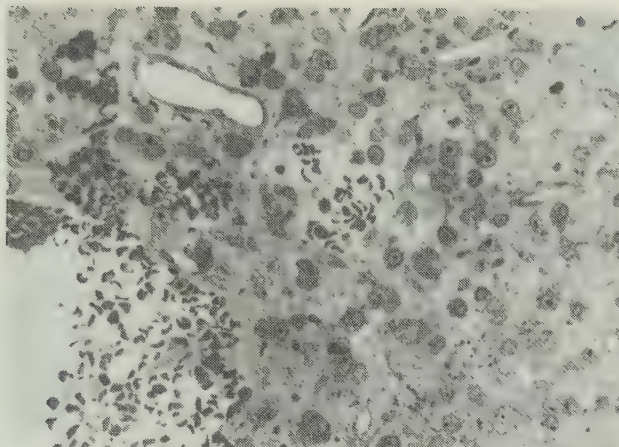


Abb. 7: B 283/72

Ultradünnschnitt.
Cortex. Peritrauma-
tische Ödemzone.
Capillare mit intra-
luminären Thrombo-
zyten.

Vergr. 6825-fach



2 Tage (UZ)

Kontrolle 1

Kontrolle 2

Abb. 8: B 192/72

Semidünnschnitt, Giemsa gefärbt, Cortex. Li. unten Stichkanalzentrums, rechts angrenzende Nekrosezone mit zahlreichen Makrophagen und ihren Vorstufen.

Vergr. 288-fach

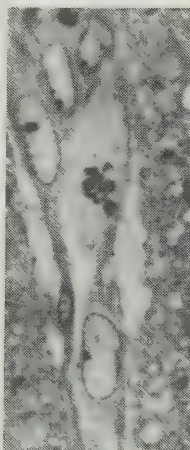
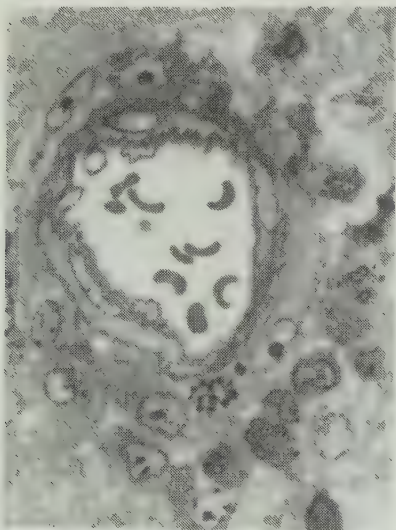


Abb. 9 , Abb. 10:

Gleiches Präparat. Peritumatische Ödemzone mit proliferierenden Gefäßen li. Arteriole, re. kleine Vene.

Vergr. 1155-fach

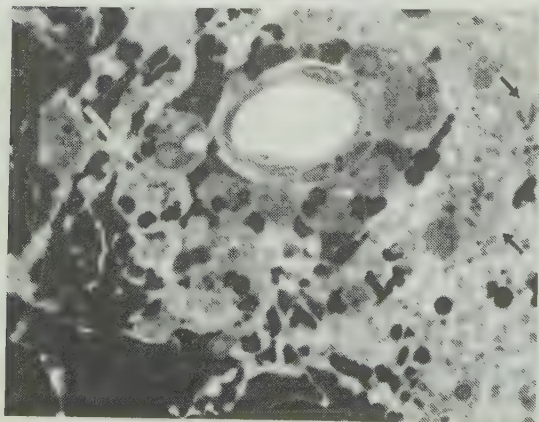


Abb. 11: B 129/73

Semidünnschnitt, Cortex. Li. zentral Stichkanalblutung, re. Quetschzone mit wandverdicktem Gefäß, das von Makrophagen umgeben ist, die sich z.T. in mitotischer Teilung befinden, (siehe Pfeile)

Vergr. 1155-fach

2 Tage (ÜZ)

Kontrolle 1

Abb. 12: B 193/72

Ultradünnschnitt,
Cortex, Ausschnitt
aus Quetschzone
Leukozyt beim Ver-
lassen des Gefäßsystems

Vergr. 5940-fach

Abb. 13:

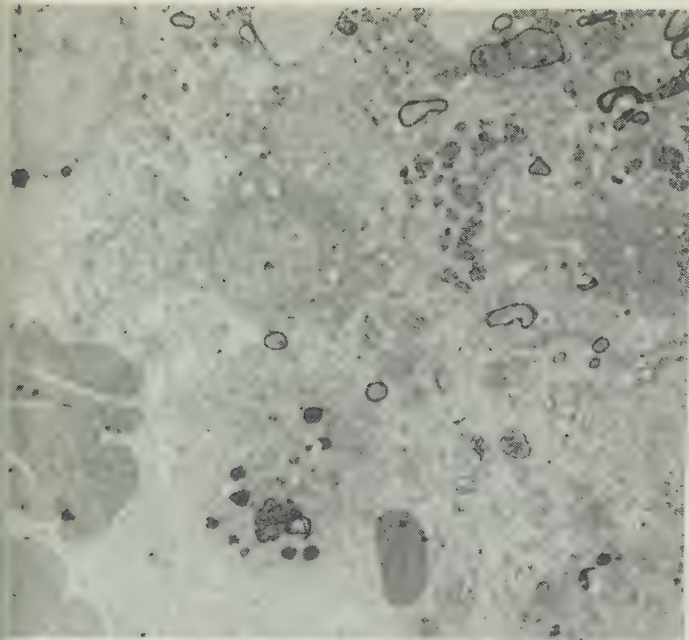
Gleiches Gebiet mit
segmentiertem Granu-
lozyten.

Vergr. 13650-fach

Abb. 14:

Gleiches Gebiet mit
jugendlicher Abräum-
zelle.

Vergr. 5940-fach



2 Tage (ÜZ)

Kontrolle 2

Abb. 15: B 129/73

Ultradünnschnitt.
Grenze zentrale Blutung
Nekrosezone.
Zahlreiche Makrophagen mit pseudo-
podienartigen Zytoplasmaausläufern.

Vergr. 4500-fach

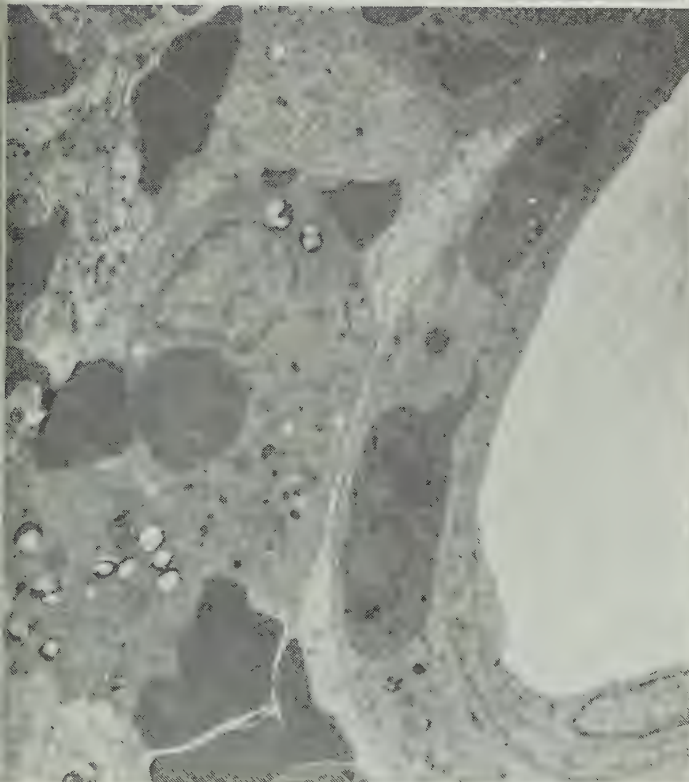


Abb. 16:

Gleiches Präparat.
Perivenöse Blutung.
Neben, die Gefäßwand permeieierenden
Granulozyten, ingestierende Makrophagen
mit Verdauungsvakuolen und primären
Lysosomen.

Vergr. 5332-fach

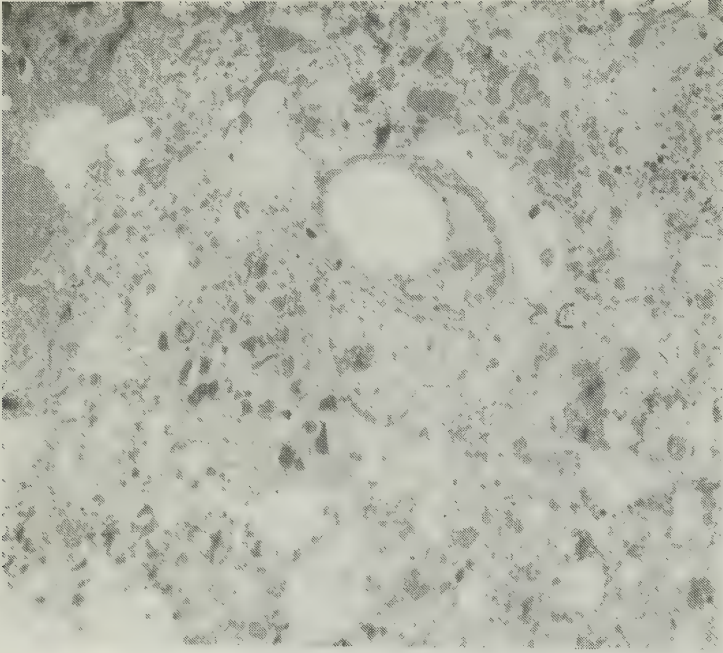
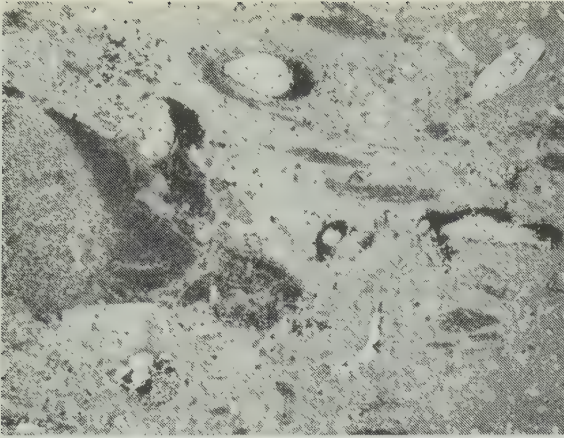


Abb. 17: B 135/73

Ultradünnschnitt,
Cortex.

Grenze zentrale
Blutung zur Quetsch-
zone. Pericappilläre
Makrophagen mit
zahlreichen Ver-
dauungsvakuolen.

Vergr. 5320-fach



2 Tage (ÜZ)

Angiografín 2

Abb. 18: B 179/73

Semidünnschnitt,
Striatum. Übersichts-
bild von zentraler
Stichkanalblutung und
peritraumatischer
Ödemzone mit dilatier-
ten, nicht perfun-
dierten Gefäßen.

Vergr. 115-fach

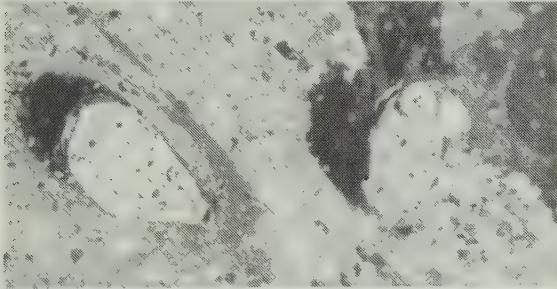


Abb. 19:

Gleiches Präparat.
Nicht perfundierte
Gefäße.

Vergr. 288-fach

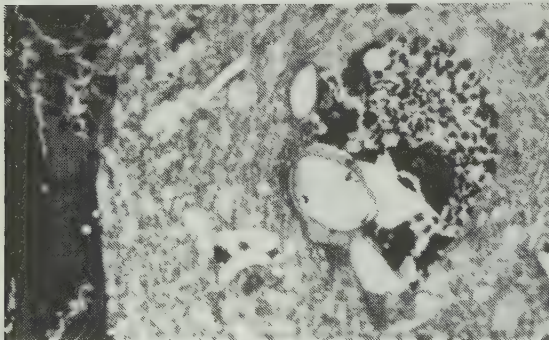


Abb. 20:

Gleiches Präparat
perivasc. Kugel-
blutung.

Vergr. 460-fach

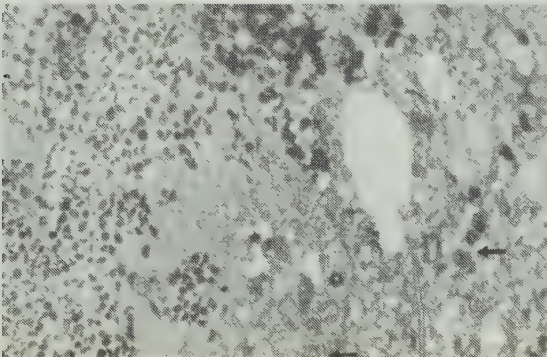
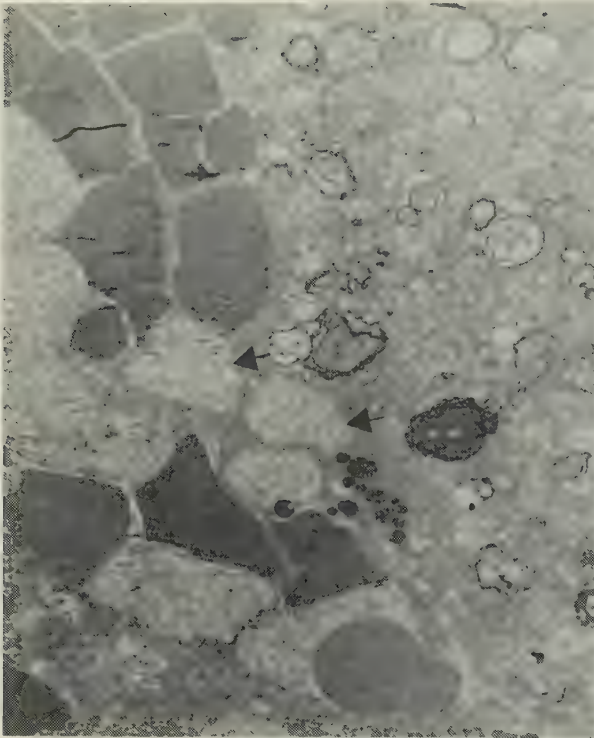


Abb. 21:

Gleiches Präparat.
Nekrose-Ödemzone mit
vereinzelt Makro-
phagenvorstufen
(Pfeile)

Vergr- 460-fach



2 Tage (ÜZ)

Angiografine 1

Angiografine 2

Abb. 22: B 125/72

Ultradünnschnitt, Striatum. Grenze zentrale Blutung zur Quetschzone. In der Stichkanalblutung eigenartige, membranbegrenzte Körper (Pfeile), die in Größe und Form an Erythrozyten erinnern. Rechts dysintegriertes Neuropil ohne Makrophagenaktivität

Vergr. 5760-fach

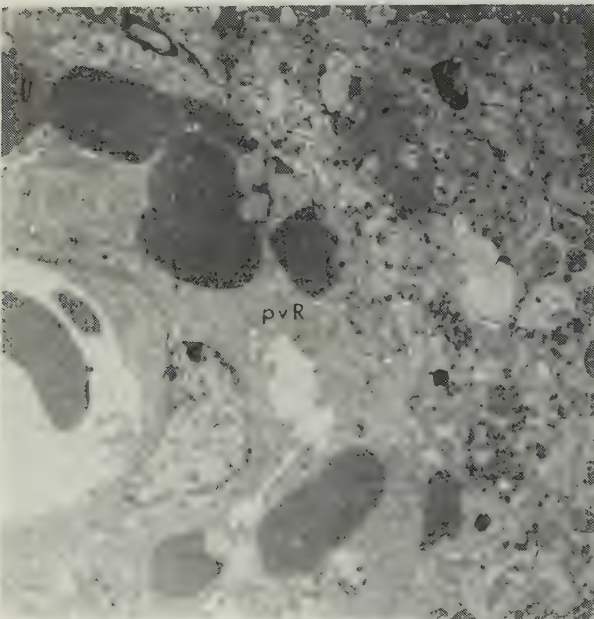
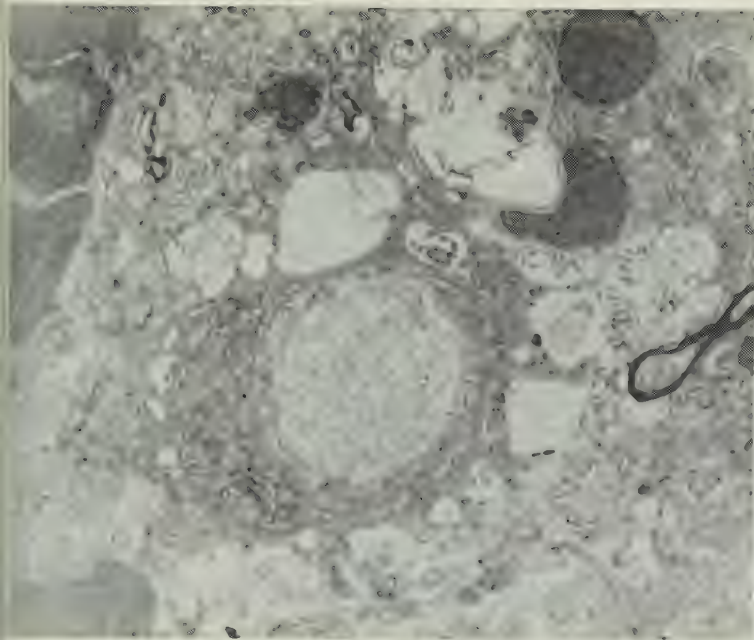


Abb. 23: B 136/73

Ultradünnschnitt. Ausschnitt aus Striatum-Quetschzone. Gefäß mit Plasma- und Erythrozytenextravasat im perivasc. Raum (pvR)

Vergr. 5400-fach



2 Tage (ÜZ)

Angiografín 2

Abb. 24: B 175/73

Ultradünnschnitt,
Cortex. Grenze zen-
traler Stichkanal
zur Quetschzone mit
nicht perfundierter
Kapillare.

Vergr. 5940-fach

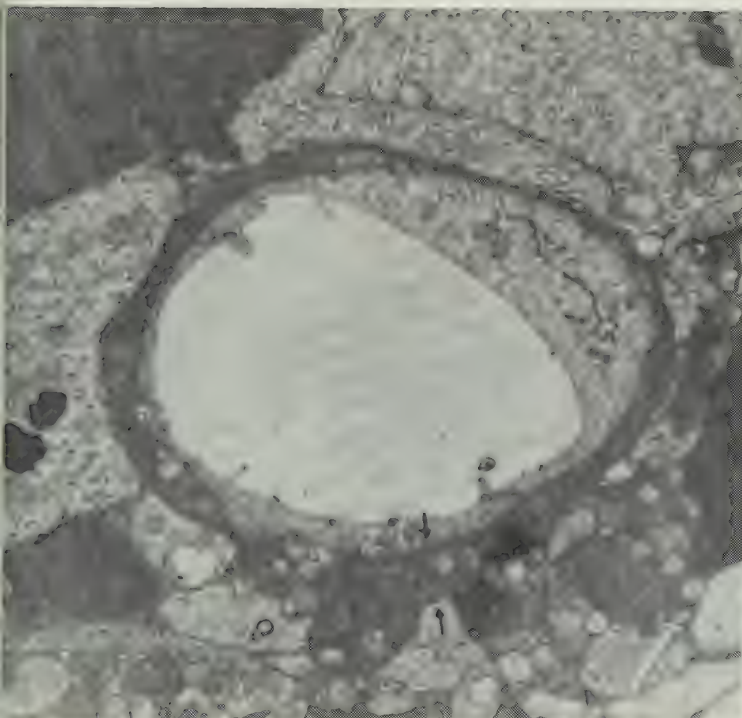


Abb. 25:

Gleiches Präparat
Quetschzone.
Kapillare mit stark
kontrastierter Bas-
salmembran.
Material von glei-
cher Dichte im er-
weiterten Extra-
zellularraum
zwischen Astrozyte-
fortsätzen (Pfeile).

Vergr. 25500-fach

4 Tage (ÜZ)

Kontrolle 1

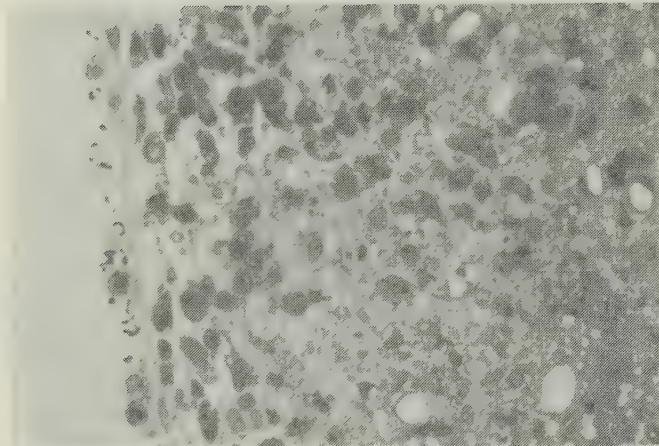


Abb. 26: B 195/72

Semidünnschnitt,
Cortex. Grenze Stich-
kanal zu Nekrosezone
mit zahlreichen ju-
gendlichen und älte-
ren Makrophagen.

Vergr. 460-fach

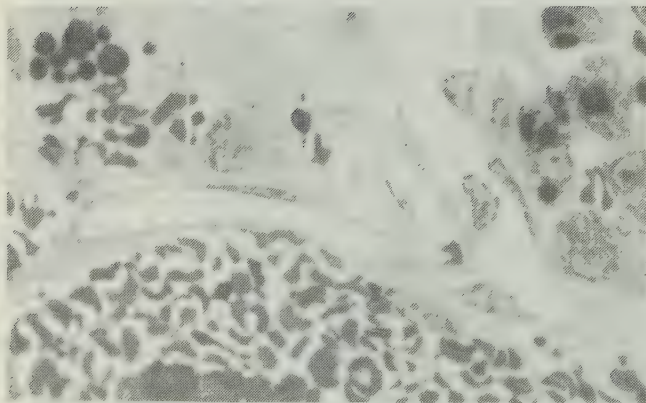


Abb. 27:

Gleiches Präparat.
Grenze Stichkanal-
blutung - Nekrose-
zone. Venen mit
perivaskulären Makro-
phagen und endothel-
haftenden Leukozy-
ten (Monozyten).

Vergr. 1155-fach

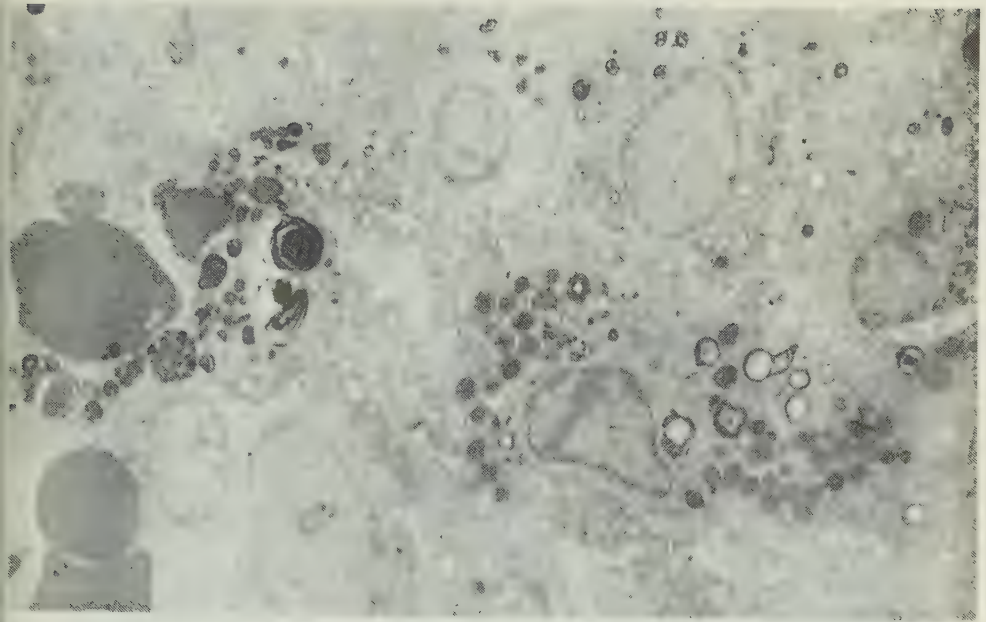


Abb. 28: B 194/72

Ultradünnschnitt,
Striatum. Quetsch-
zone mit zahlreichen
jugendlichen und äl-
teren Makrophagen.
Links zentrale Stich-
kanalblutung.

Vergr. 5270-fach

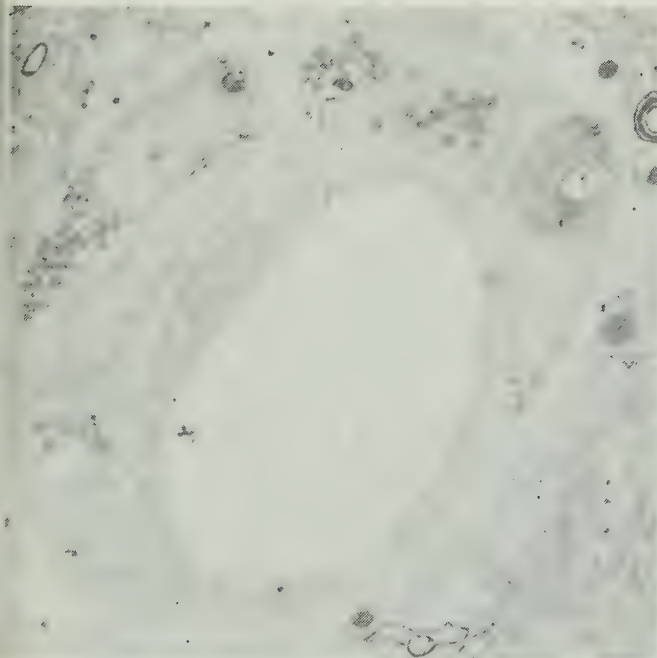


Abb. 29:

Gleiches Präparat.
Peritraumatische
Ödemzone. Gefäß mit
zahlreichen Makro-
phagen innerhalb
der Basalmembranen.

Vergr. 4500-fach

4 Tage (ÜZ)

Angiografín 2

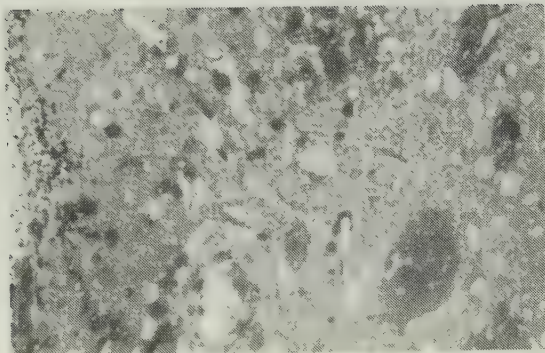


Abb. 30: B 156/73

Semidünnschnitt,
Giemsafärbung.
Striatum. Li. Stich
kanalblutung nach
rechts Nekrose-
und Ödemzone fol-
gend.
Stark wechselnder
Gehalt an Abräum-
zellen.

Vergr. 288-fach

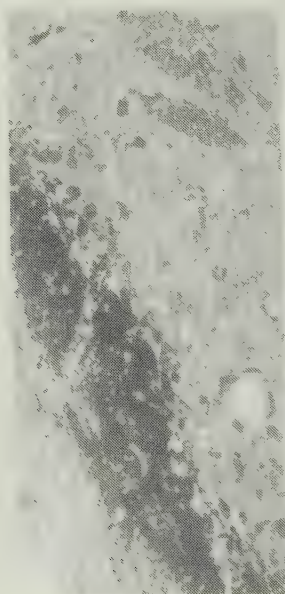
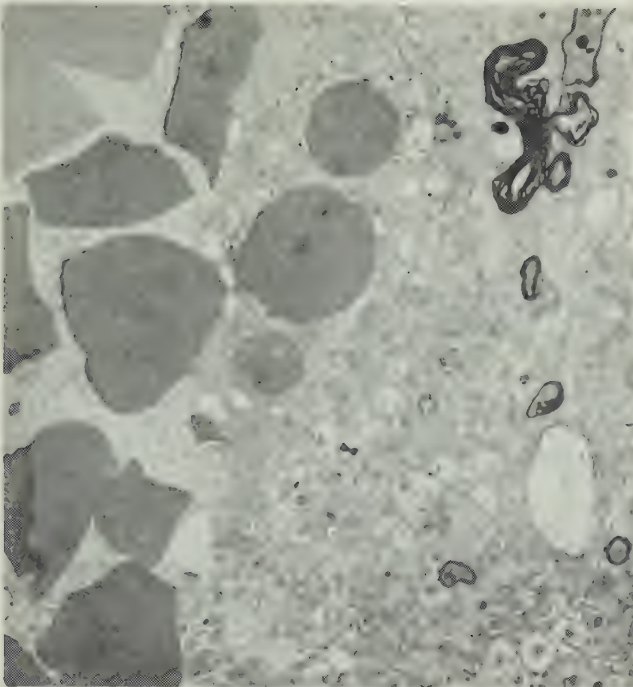


Abb. 31:

Gleiches Präparat
mit schmaler Ne-
krosezone.

Vergr. 288-fach



4 Tage (ÜZ)

Angiografin 1

Abb. 32: B 140/72

Ultradünnschnitt,
Striatum. Grenze
Stichkanalblutung-
Nekrosezone.
Fehlende Makro-
phagen.

Vergr. 5940-fach

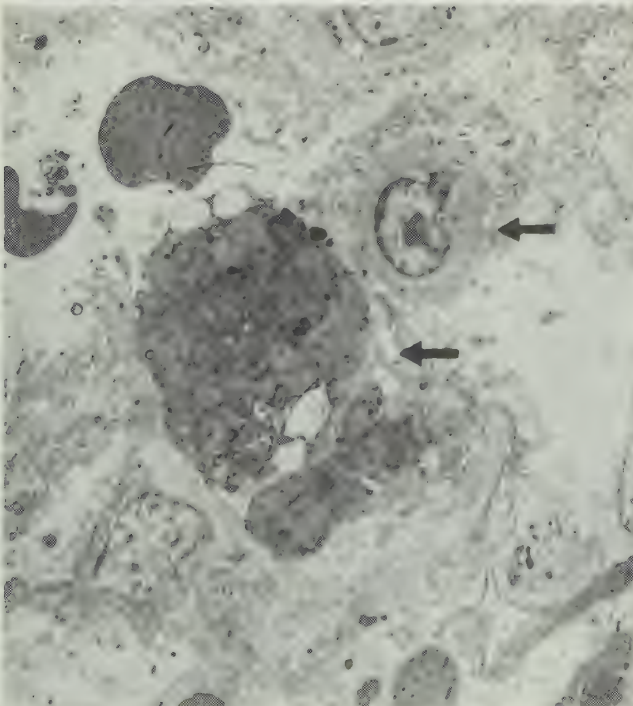


Abb. 33: B 140/72

Gleiches Präparat,
andere Stelle.

Nekrosezone mit
alterierten Makro-
phagen (Pfeile).

Vergr. 5200-fach

6 Tage (ÜZ)

Kontrolle 2

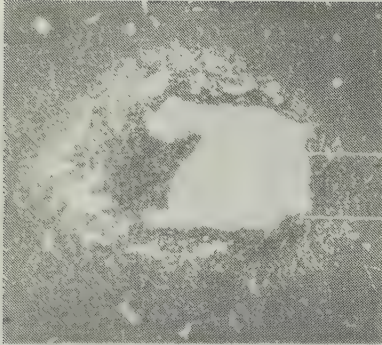


Abb. 34: B 164/73

Semidünnschnitt,
Cortex. Übersicht
mit z.T. cystisch
organisiertem, ehe-
mal. Stichkanal
und konzentrischer
Ödemzone. (Aus-
schnitt s. Abb. 35)

Vergr. 46-fach

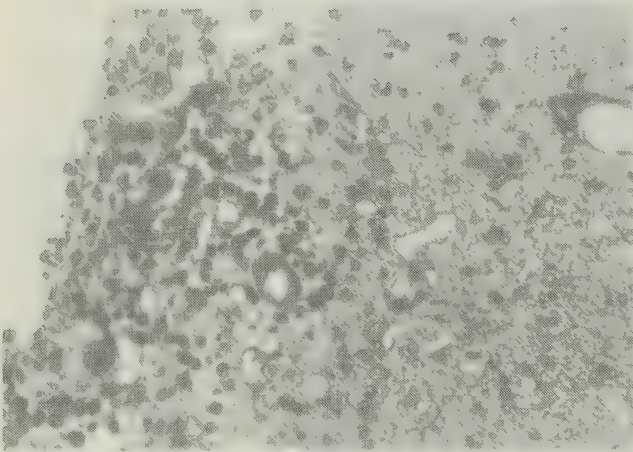
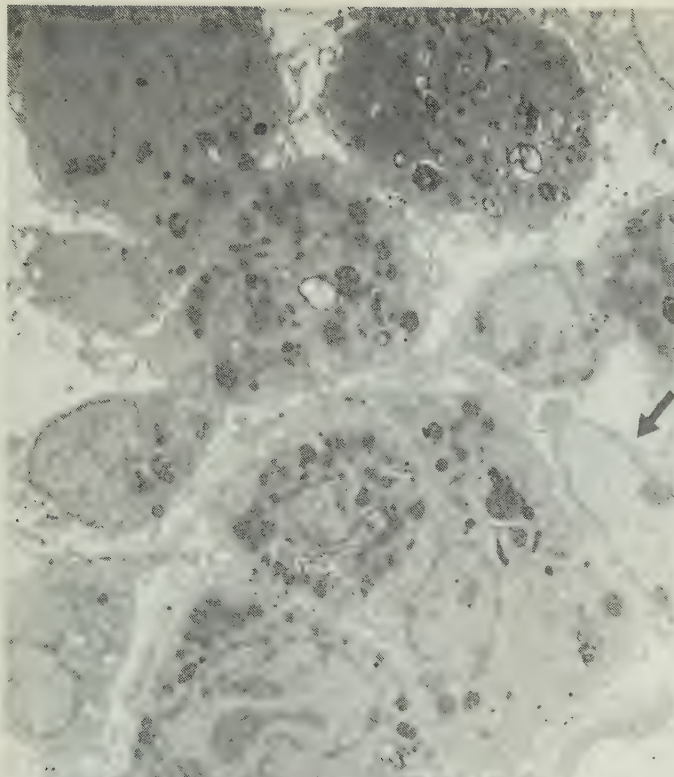


Abb. 35:

Gleiches Präparat.
Links gefäßreiches
Granulationsgewebe,
rechts Ödemzone
mit jugendlichen
Abraumzellen.

Vergr. 288-fach



6 Tage (ÜZ)

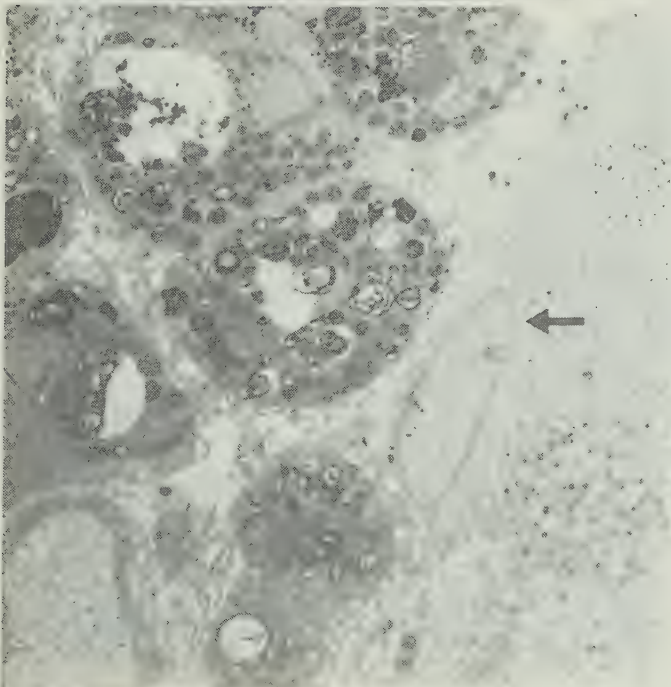
Kontrolle 2

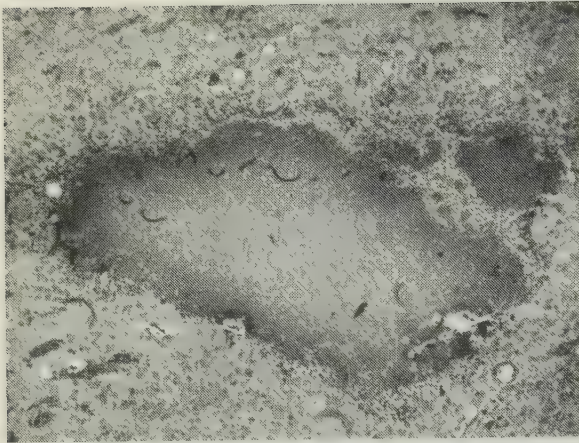
Abb. 36 und

Abb. 37: B 164/73

Ultradünnschnitte.
Ausschnitte aus
Granulationsgewe-
be mit zahlreichen,
noch stark aktiven
Makrophagen und
vereinzelt Fibro-
blasten (Pfeil)

Vergr. 4390-fach





6 Tage (ÜZ)

Angiografín 2

Angiografín 1

Abb. 38: B 168/73

Semidünnschnitt,
Striatum.
Stichkanal mit
zentraler Blutung,
kont. Nekrose- und
Ödemzone, bei ge-
ringer Phagozyto-
seaktivität.

Vergr. 115-fach

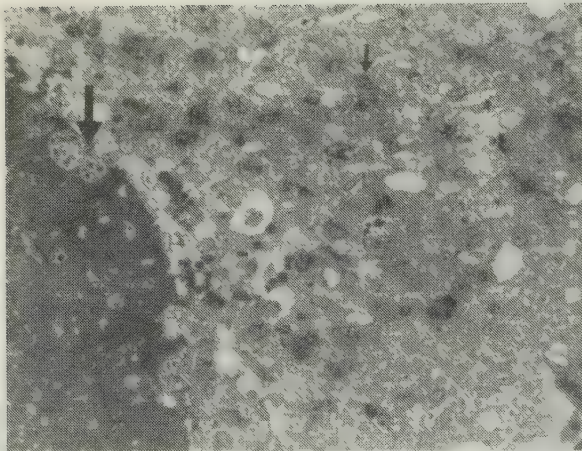


Abb. 39: B 180/72

Semidünnschnitt,
Striatum.
Gering- bis mittel-
gradiger Gehalt
an älteren (star-
ker Pfeil) und
jugendlichen Makro-
phagen (schmaler
Pfeil).

Vergr. 460-fach

6 Tage (UZ)

Angiografín 2

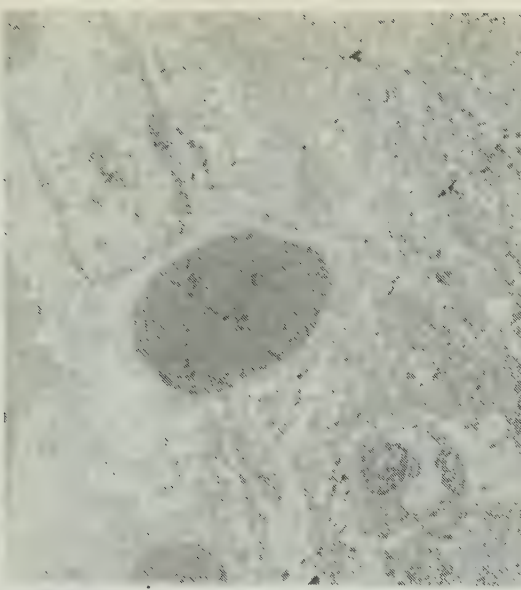


Abb. 40: B 168/73

Ultradünnschnitt,
Cortex. Links Stich-
kanalblutung, re.
Nekrosezone, feh-
lende Abräumtätig-
keit.

Vergr. 5910-fach

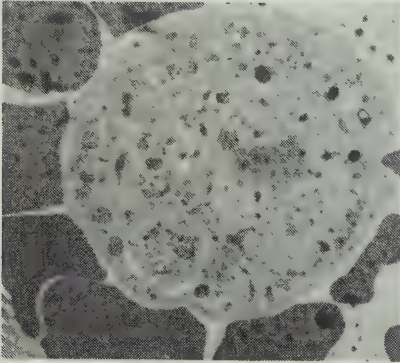


Abb. 41:

Gleiches Präparat.
Alterierte Abräum-
zelle mit konzent-
risch gelagerten
Zytoplasmafort-
sätzen in zentra-
ler Stichkanalblu-
tung.

Vergr. 5400-fach

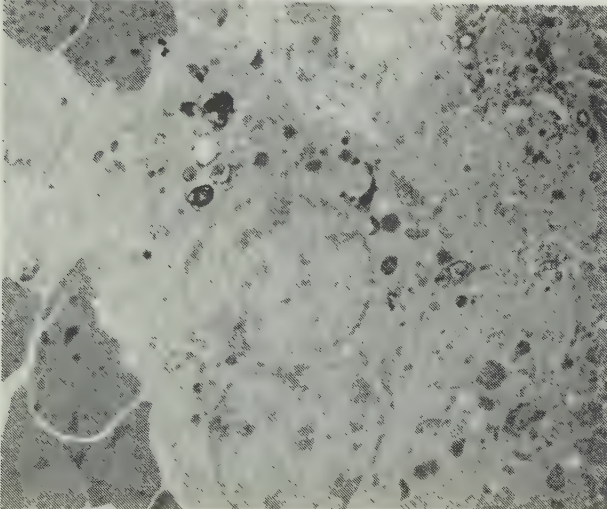


Abb. 42:

Gleiches Präparat.
Links Stichkanal-
blutung, rechts
Nekrosezone mit
wenigen alteriert
erscheinenden
Makrophagen.

Vergr. 5400-fach

8 Tage (ÜZ)

Kontrolle 2

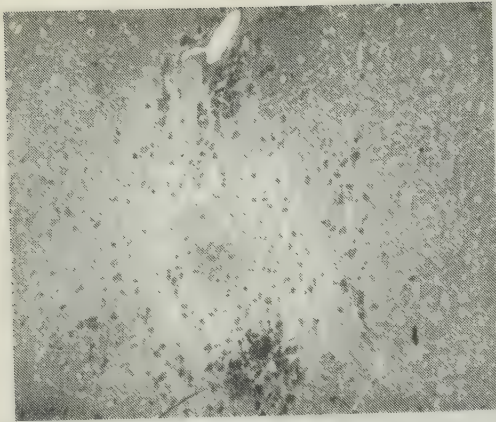


Abb. 43: B 114/73
Semidünnschnitt,
Giemsa gefärbt.
Cortex. Ehemaliger
Stichkanal mit
Granulationsgewe-
be gefüllt. Radi-
äre Ausrichtung
von Gefäßen und
reaktiven Astro-
zyten in der peri-
traumatischen
Ödemzone.

Vergr. 46-fach

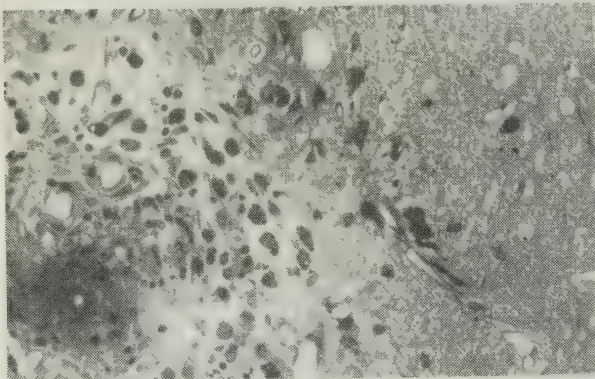


Abb. 44:
Gleiches Präparat.
Vergr. 288-fach

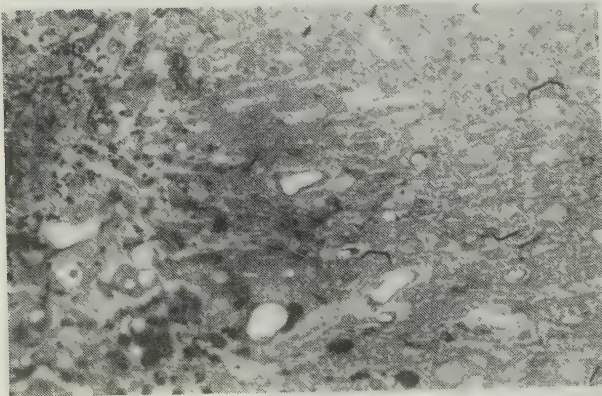
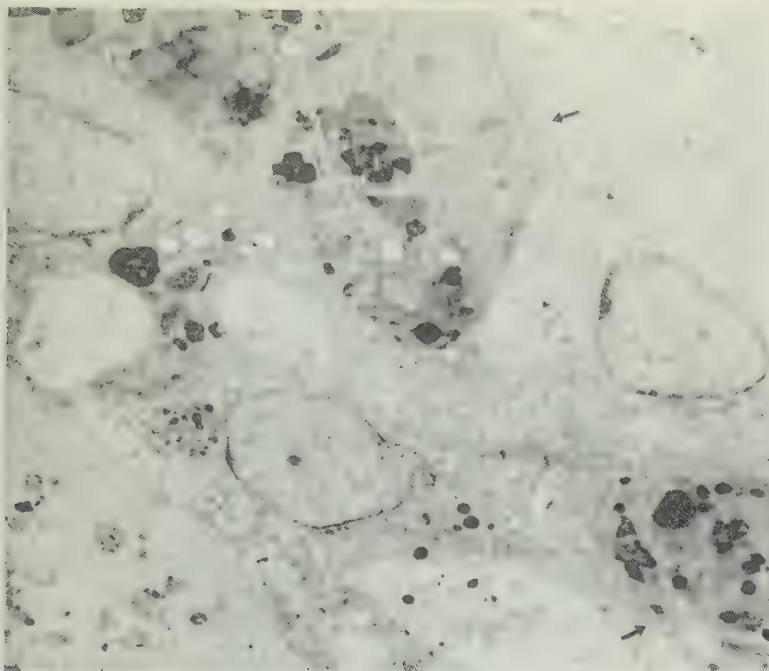


Abb. 45:
Gleiches Präparat.
Vergr. 288-fach



8 Tage (ÜZ)

Kontrolle 2

Abb. 46:

B 114/73

Ultradünnschnitt
Cortex. Im ehe-
maligen Stich-
kanal Granula-
tionsgewebe
mit älteren
Makrophagen
(Pfeile).

Vergr. 6480-fach

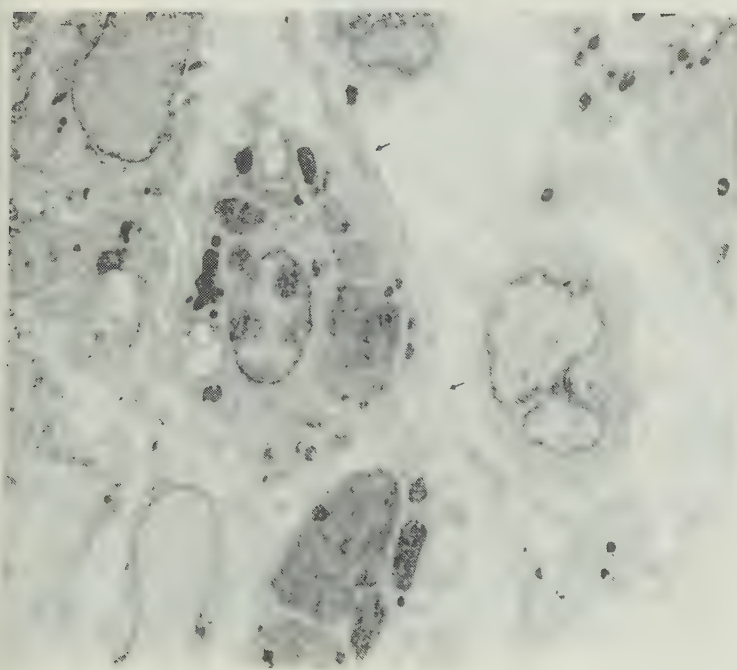
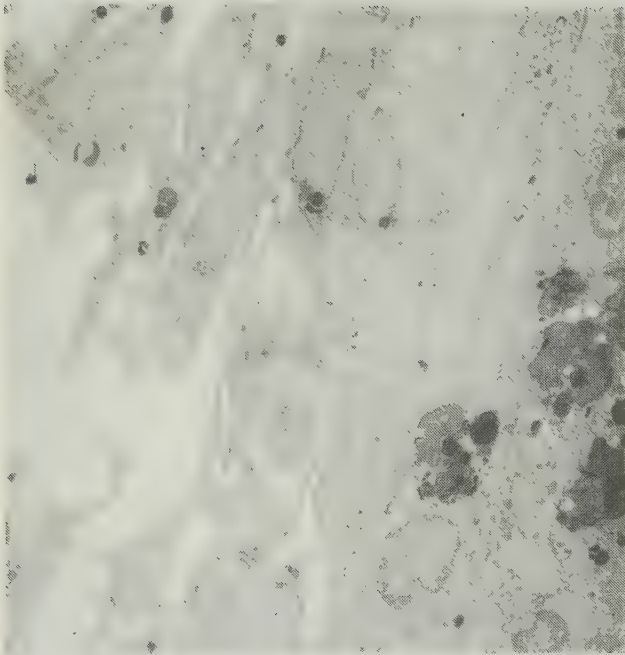


Abb. 47:

Gleiches Präparat
Aufgelockertes
Maschenwerk aus
Fibroblasten-
fortsätzen
(Pfeile) und
älteren und ju-
gendlichen Ab-
räumzellen.

Vergr. 5400-fach



8 Tage (Üz)

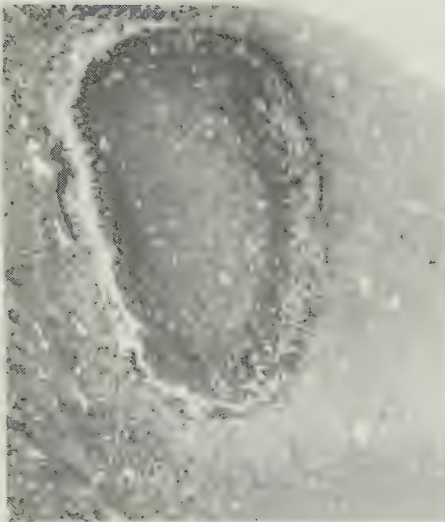
Kontrolle 3

Abb. 48 B 175/73

Ultradünnschnitt,
Cortex.

Links z.T. zystisch
organisierter,
ehemaliger Stich-
kanal mit Fibro-
blastenwall und
älteren Makro-
phagen. (rechts)

Vergr. 3970-fach



8 Tage (ÜZ)

Angiografin 2

Abb. 49: B 154/73

Semidünnschnitt,
Grenze Cortex-
Striatum, Giemsa
gefärbt. Stich-
kanal mit zentra-
ler Blutung.
Geringe Phagozy-
toseaktivität in
der Nekrosezone

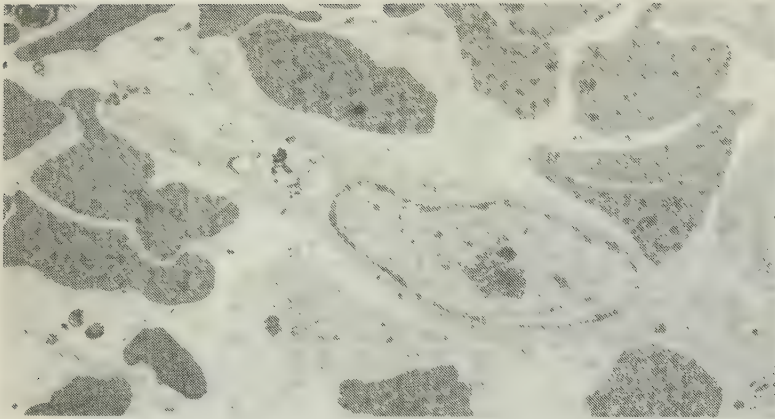
Vergr. 115-fach



Abb. 50:

Gleiches Präparat.
Neben schwach an-
gefärbten Erythro-
zytenarealen weni-
ge jugendliche
Abraumzellen.
(Pfeil)

Vergr. 288-fach



8 Tage (ÜZ)

Angiografin 2

Abb. 51 B154/73

Ultradünnschnitt,
Striatum.
Zentrale Stich-
kanalblutung mit
alteriert erschei-
nender mesen-
chymaler Zelle.

Vergr. 7200-fach

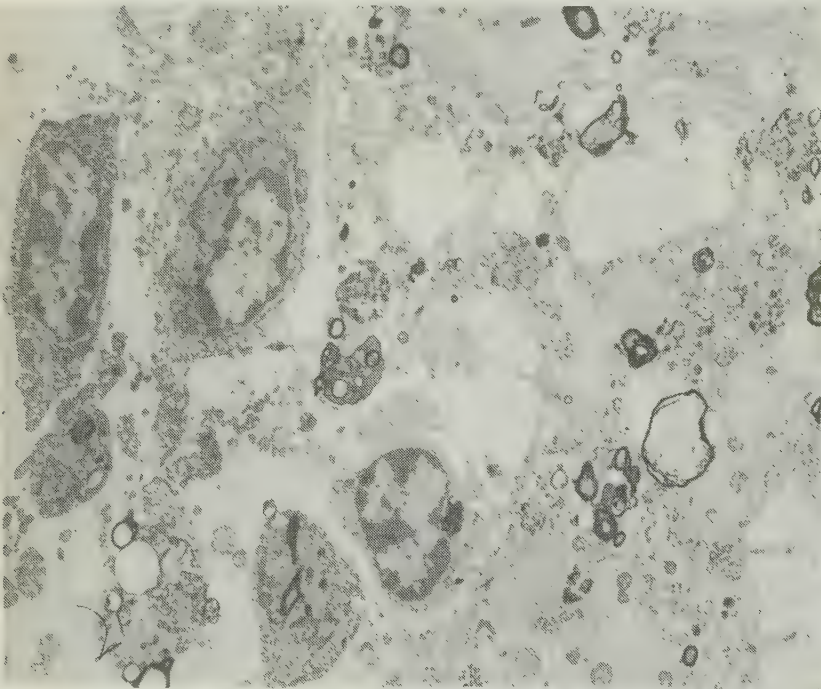
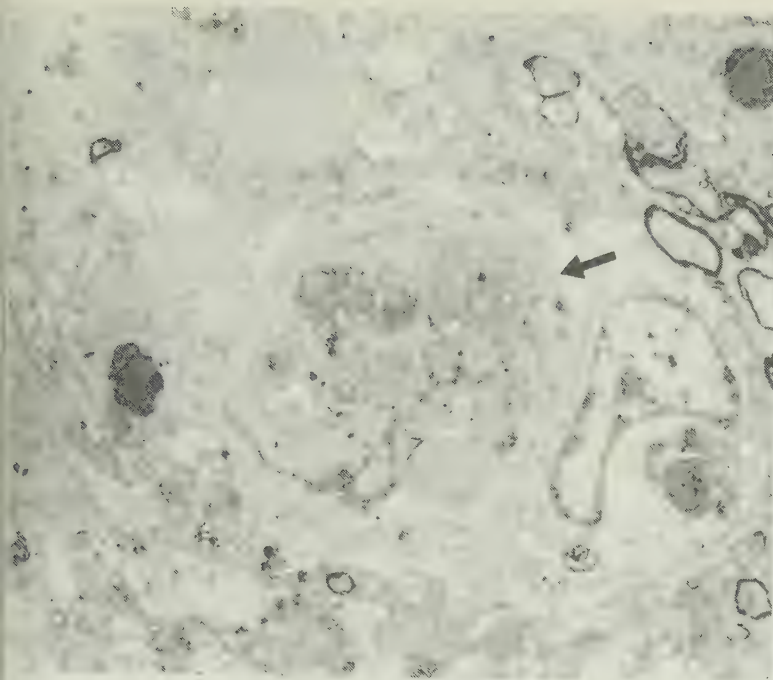


Abb. 52 B 154/73

Gleiches Präparat
Nekrosezone mit
alterierten, me-
senchymalen Zell-
und wenigen Mak-
rophagenfortsätzen
bei ausgeprägter
spongiöser Auf-
lockerung des
Neuropils und fo-
lgender Nekroseau-
räumung.

Vergr. 7200-fach



8 Tage (ÜZ)

Angiografin 2

Abb. 53:B 154/73

Ultradünnschnitt,
Striatum.
Regressiv verän-
derte Abräum-
zelle (Pfeil) in
peritraumatischer
Ödemzone.

Vergr. 5400-fach

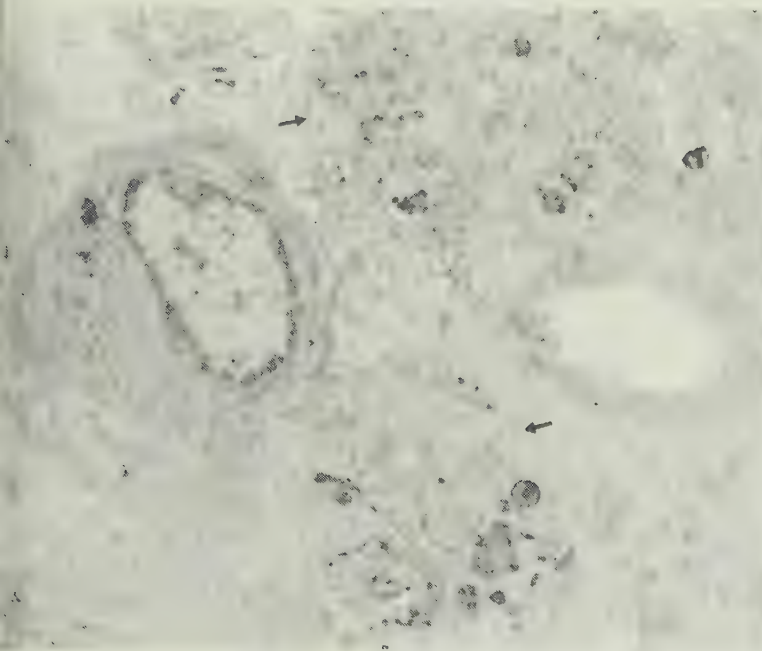


Abb. 54:

Gleiches Präparat.
Regressiv ver-
änderte Makro-
phagen (Pfeile)
neben kollabier-
ten und frei per-
fundiertem Gefäß.

Vergr. 5400-fach

Herrn Professor Dr.med. Cervós-Navarro und Herrn Professor Dr.med. H.Schneider danke ich für die Überlassung des Themas und für Ratschläge beim Erstellen der Arbeit.

Nicht minderen Dank schulde ich den weiteren - am Kontrastmittelprogramm beteiligten - Mitarbeitern des Instituts, insbesondere Frau N. van Dooren, Frau S.Breithardt und Herrn S.Sasaki, für die Erstellung der histologischen Präparate und die experimentielle Assistenz.

LEBENS LAUF UND AUSBILDUNGSGANG

Siegfried RENZ geboren am 9.8.1942 in Würzburg.
Vater: Gottlieb Renz. Berufsoffizier, gefallen 1945.
Mutter: Eleonore Renz geb.Furtner

Volks- und Oberschule in Würzburg 1948 - 62

Studium der Medizin an den Universitäten
Würzburg und Wien 1962 - 68

Medizinisches Staatsexamen 1968

Medizinalassistentenzeit in den Fächern
Neurochirurgie, Chirurgie, Innere Medizin
am Evang.Krankenhaus Oldenburg/Oldb. 1968 - 69

Approbation als Arzt 1970

Assistenzarzt an der Neurochir.Abt. des
Evang.Krankenhauses Oldenburg/Oldb. 1970 - 72

Wiss.Assistent am Klinikum Steglitz,
Institut für Neuropathologie 1972 - 76

